

Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik der
Berufsgenossenschaftlichen Krankenanstalten
„Bergmannsheil Bochum“

Chefarzt: Professor Dr. W. T. Ulmer

**Untersuchung der Nebennierenrindenfunktion
bei Patienten
mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Fakultät für Praktische Medizin
an der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von

DOROTHÉE STEMMLER

aus Bochum

~~1983~~

1984





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik der
Berufsgenossenschaftlichen Krankenanstalten
„Bergmannsheil Bochum“

Chefarzt: Professor Dr. W. T. Ulmer

**Untersuchung der Nebennierenrindenfunktion
bei Patienten
mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Fakultät für Praktische Medizin
an der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von

DOROTHÉE STEMLER

aus Bochum

Dekan: Prof. Dr. Viefnues

Referent: Prof. Dr. Ulmer

Korreferent: Prof. Dr. Peskar

Tag der mündlichen Prüfung : 23.2.1984

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
I. EINLEITUNG	1 - 12
1. Die obstruktive Atemwegserkrankung.	1 - 3
2. Die Glucocorticoide.	3 - 9
3. ACTH-Test.	9 - 12
II. METHODIK	13 - 15
III. ERGEBNISSE	15 - 94
1. Versuchskollektiv - Darstellung der Einzelergebnisse.	16 - 59
2. Normalkollektiv - Darstellung der Einzelergebnisse.	60 - 88
3. Gegenüberstellung Versuchskollektiv- Normalkollektiv.	89 - 94
IV. DISKUSSION	95 - 100
V. ZUSAMMENFASSUNG	101 - 102
VI. LITERATURVERZEICHNIS	103 - 113

I. Einleitung

1. Die obstruktive Atemwegserkrankung

Der Begriff der obstruktiven Atemwegserkrankung umfasst ein heterogenes Krankheitsbild, dem jedoch die Leitsymptome Husten, Auswurf und Dyspnoe gemeinsam sind.

Unter den Oberbegriff der obstruktiven Atemwegserkrankung subsumieren sich folgende Lungenerkrankungen:

- a) Die chronische Bronchitis.
- b) Das Asthma bronchiale.
- c) Das Lungenemphysem.

Die chronische Bronchitis ist pathophysiologisch gekennzeichnet durch Hyper- oder Dyskrie sowie eine generalisierte Erhöhung der bronchialen Strömungswiderstände mit Ventilationsstörungen. Ätiologisch werden einerseits inhalative Noxen, wie Rauchen und Umweltverschmutzung, andererseits Infekte oder eine endogene Disposition verantwortlich gemacht.

Ein chronischer oder rezidivierender Husten mit Auswurf über mindestens 3 Monate in 2 aufeinanderfolgenden Jahren rechtfertigt die Diagnose.

Dem Asthma bronchiale liegt pathophysiologisch eine Erhöhte Reagibilität der Bronchien gegenüber:

- a) Antigenen
- b) mikrobiellen, chemischen, physikalischen, psychischen und neuralen Stimulationen zugrunde.

Dies führt zu einer generalisierten Verengung der Luftwege, ein Zustand, der spontan oder therapeutisch in kürzester Zeit beseitigt, bzw. gelindert werden kann.

Ätiologisch bedeutsam ist hier eine dispositionelle, zellulär, humoral, neurogen oder psychisch gesteuerte chemisch-physikalische Hyperreagibilität oder allergische Antigen-Antikörperreaktion.



Anders als bei der chronischen Bronchitis kennzeichnet das klinische Bild des Asthma bronchiale der spontane Luftnotsanfall mit deutlichen bronchitischen Nebengeräuschen wie Giemen, Brummen, Pfeifen. Den "Asthmaanfällen" folgen immer wieder symptomfreie Intervalle.

Das Lungenemphysem beschreibt den Zustand der irreversiblen Vergrößerung der Alveolarbezirke der Lunge, das heißt, den einer erheblichen Vermehrung des intrathorakalen Gasvolumens.

Entsprechend der unterschiedlichen Ätiologie kann eine Unterteilung in folgende Gruppen vorgenommen werden:

a) Das funktionelle Emphysem, dem pathophysiologisch eine Atemwegsobstruktion zugrunde liegt. Infolge erhöhter Strömungswiderstände muß, damit die Ausatmung, die immer passiv ist, möglich wird, die Lunge vermehrt vorgedehnt werden. Spezifische Merkmale der Gewebedestruktion fehlen hier.

Das klinische Bild beeindruckt durch belastungsabhängige Atemnot. Über den Lungen wird bei abgeschwächtem Atemgeräusch bei der klinischen Untersuchung ein hypersonorer Klopfeschall gefunden.

b) Das destruktive Emphysem hingegen wird durch morphologische Veränderungen des Lungengewebes hervorgerufen, dessen Hauptmerkmale eine Überdehnung des Respirationsraumes und eine Reduktion der Alveolen und der Blutkapillaren sind. Der Umbau des Lungengewebes umfasst die Bronchioli terminales und die dazugehörigen Alveolarräume. Durch Ausdehnung der Alveolargänge und Ausweitung der Alveolen kommt es zu einem Schwund der Alveolarwände. Die Stromkapillaren stellen sich eher weit dar, die Netzkapillaren reduziert.

Radiologisch wird neben Hinweisen auf eine Lungenerweiterung ein inhomogenes Bild beschrieben bzw. ein Verlust der Gefäßstrukturen gefunden.

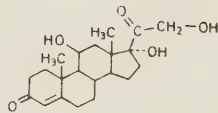
Ätiologisch werden, ähnlich der chronischen Bronchitis, endogene und exogene Faktoren diskutiert. Eine endogene Ursache wird z.B. bei dem gehäuft bei Emphysematikern gefunden alpha-1-Antitrypsinmangel vermutet.

Neben dem funktionellen und destruktiven Emphysem wird das ätiologisch unklare Bild des diffus atrophischen, bzw. senilen Emphysems beschrieben, für das ein Verlust der elastischen Retraktionskraft der Lunge mit zunehmendem Lebensalter verantwortlich sein soll.

Neben der Anwendung von Bronchodilatoren und Antibiotika stellen Nebennierenrindenhormone einen wesentlichen, wenn auch nicht problemfreien Bestandteil der Therapie der chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankung dar (ULMER, 1965, 1966, 1972, 1975, 1980; MATTHYS, et al, 1970; TANŠK, 1970; NOLTE, et al, 1972; KAISER, 1973; KUSCHINSKY, 1976; CHRIST 1979; NEUMANN, et al, 1980).

2. Die Glucocorticoide

Die Glucocorticoide werden in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde gebildet. Das Hydrocortison bzw. Cortisol ist für den Menschen das wichtigste Glucocorticoid.



Hydrocortison, Cortisol
 Δ^4 Pregnen-11 β , 17 α , 21-triol-3,20-dion

Abb. 1

Die Glucocorticoide greifen regulierend in den Kohlenhydratstoffwechsel ein, beeinflussen auch den Fett- und Eiweißstoffwechsel.

Durch Förderung der Gluconeogenese aus Aminosäuren, die einem verstärkten Proteinabbau entstammen, wird zum einen der Glucoseumsatz gesteigert. Gleichzeitig kommt es zu einer Abnahme der Glucosetoleranz und der Insulinempfindlichkeit. Ein bis dahin latent vorhandener Diabetes mellitus kann also unter Steroidtherapie

klinisch apert und behandlungsbedürftig werden.

Zum anderen wird die Glucose als Glucogen in der Leber gespeichert oder in Fett umgewandelt und im Fettgewebe abgelagert. Dies geschieht in typischer, als Cushing-Syndrom beschriebener Verteilung auf den Körperstamm, Gesicht und Nacken.

Die katabole Wirkung der Glucocorticoide, der Proteinabbau, wirkt sich an der Muskulatur, der Haut und dem Skelett eines Menschen aus. Da außerdem die Resorption von Calcium im Darm gehemmt wird, und Calcium aus dem Skelett mobilisiert wird, kann im Zusammenhang mit einer erhöhten Phosphatclearance und einer vermehrten Calcium- und Phosphatausscheidung eine Osteoporose Folge einer Therapie mit Glucocorticoiden sein.

Außer den bisher beschriebenen Effekten besitzen Glucocorticoide auch eine geringe mineralocorticoide Wirkung. Durch Natriumretention und vermehrte Calciumausscheidung kann unter Steroideinfluss eine metabolische Alkalose entstehen.

Die große therapeutische Bedeutung der Glucocorticoide liegt in ihrer antiallergischen, antiphlogistischen und immunsuppressiven Wirkung (JORES, et al, 1964; ZIEGLER, 1976).

Die pharmakologische Bedeutung der Glucocorticoide als immunsuppressive und antientzündlich wirksame Pharmaka ergibt sich aus ihrer Wirkung auf Zellen mesenchymaler Herkunft.

Der immunsuppressive Effekt beruht einmal auf einer Lympho- und Monozytopenie. Diese entsteht durch eine Umverteilung aus dem Blutkreislauf in andere Körperkompartimente, z.B. die Milz (FAUCI, 1979). Tägliche Dosen von 20 - 40 mg Prednisolon reichen aus, diesen Effekt zu erzielen. In höherer Dosierung, z.B. 40 - 60 mg Prednisolon pro Tag wird darüberhinaus eine Beeinträchtigung der Lymphozyten- und Monozytenfunktion gesehen.

Bei insgesamt nur geringer Beeinflussung der Antikörperproduktion (FAUCI, 1979), insbesondere der IgG-Synthese,

soll die Ig-Synthese durch hohe Steroiddosen supprimiert werden können (BUTTLER, 1973).

Es gilt als gesichert, daß die Bindung von Antigenen an zellständige Antikörper negativ beeinflusst wird.

Dem antientzündlichen Effekt liegt neben einer Verminderung der Vaskularisation und Kapillarpermeabilität eine Suppression der histaminvermittelten Reaktionen, d.h. eine histaminantagonistische Wirkung zugrunde. Glucocorticoide hemmen darüberhinaus das Fibroblastenwachstum und die Kollagensynthese. Bei gleichzeitiger Mobilisation von Leukozyten aus dem Knochenmark wird eine Akkumulation von neutrophilen Granulozyten am Entzündungsherd bzw. am Endothel verhindert. Es wird angenommen, daß dies auf einer Änderung der Granulozytenoberfläche beruht.

Die Beeinflussung von Zellen mesenchymaler Herkunft, die für die immunsuppressive Wirkung verantwortlich ist, kann jedoch auch eine Schwächung der Infektabwehr und Wundheilungsstörung hervorrufen.

Außer den bisher beschriebenen Effekten wird unter Therapie mit Glucocorticoiden eine Abnahme der Eosinophilen beobachtet. Die Bedeutung dieses Phänomens ist unklar.

Im Plasma ist das Cortisol zu 90% an ein Transporteiweiß, das Transcortin, gebunden und in dieser Form nicht verfügbar.

Unter normalen Bedingungen, d.h., außerhalb von stressbeladenen Situationen liegt die Sekretionsrate des Cortisols in einem Zeitraum von 24 Stunden zwischen 15 und 40 mg (LABHARD, 1971). KLEY beschreibt 1976 eine Sekretionsrate von 20 bis 30 mg/24 Stunden.

Die Plasmakonzentration des Cortisols unterliegt einer Tagesrhythmik mit einem morgendlichen Gipfel und einem minimalen Cortisolspiegel in der Nacht. Dementsprechend schwanken die Plasmacortisolspiegel zwischen 6 ug/100 ml und 25 ug/100 ml.

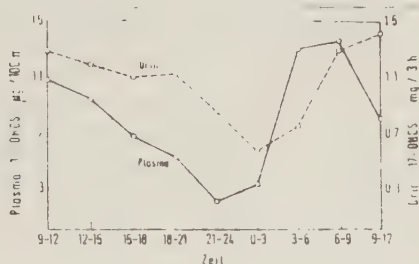


Abb. 2

Tagesrhythmus der 17 Hydroxycorticosteroide im Plasma und im Urin (aus COPE, C.L., 1965; nach DOE, R.P.; FLINK, E.B.; GOODSELL, M.G.; 1956).

Bildung und Sekretion der Corticoide werden durch das der Adenohypophyse entstammende adrenocorticotrope Hormon, ACTH, stimuliert. ACTH ist ein aus 39 Aminosäuren bestehendes Polypeptid, das β^{1-39} Corticotropin, das, inzwischen auch synthetisch herstellbar, als solches eine Verkürzung der Aminosäuresequenz auf 24 Aminosäuren erfahren hat. Das β^{1-24} Corticotropin ist in seiner Wirksamkeit dem β^{1-39} Corticotropin unterlegen.

ACTH steuert nicht nur die Hormonproduktion und -sekretion der Nebennierenrinde, es reguliert auch das Wachstum der Nebennierenrinde. Dies geschieht in der Weise, daß eine vermehrte ACTH-Sekretion zur Nebennierenrindenhyperplasie führt, eine verminderte oder fehlende Sekretion zur Nebennierenrindenhypoplasie. Zwischen ACTH- und Cortisolsekretion besteht ein negativer Rückkopplungsmechanismus. Bei Verminderung der Plasmacortisolkonzentration wird im Hypothalamus die Sekretion eines Corticotropin releasing factors, des CRF, angeregt. Dieser stimuliert seinerseits die ACTH-Sekretion.

Vereinfacht läßt sich dieser Regelkreis in folgendem Schema darstellen:

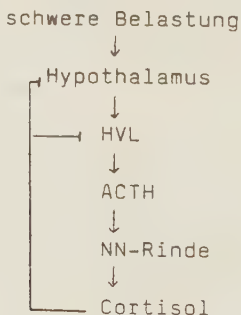


Abb. 3

Regelkreis des Hypothalamus-, Hypophysenvorderlappen-, Nebennierenrindensystems (HT-HVL-NNR).

Aus dem oben dargestellten innigen Zusammenspiel ergibt sich für die ACTH-Freisetzung bzw. für dessen Serumkonzentration dieselbe, auch für das Cortisol geltende Tagesrhythmik (NICOLS, et al, 1965; RETIENNE, 1966; NELSON, 1977; BOYAR, et al, 1979).

Aus dem Bemühen heraus, wirksame Pharmaka mit weniger Nebenwirkungen zu schaffen, sind heute viele Steroide mit Glucocorticoidwirkung synthetisiert worden. Die synthetischen Präparate sind meistens kaum an ein Bindungsprotein gekoppelt. Die Plasmahalbwertszeit ist hierdurch gegenüber dem natürlichen Nebennierenrindenhormon verlängert. Prednisolon, das in unserer Klinik in der Hauptsache verabreichte Steroid, hat etwa eine Halbwertszeit von 200 Minuten gegenüber einer Halbwertszeit von 110 Minuten beim Cortisol. Die Schwellen bzw. Cushing-Dosis beträgt für Cortisol 30 mg/Tag. Oberhalb dieser Dosis kommt es bei einer längeren Applikationsdauer zur sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz bzw. -atrophie und cushingartigen Veränderungen. Bei einer Behandlung mit dem synthetischen Prednisolon liegt die Cushing-Dosis nach Ansicht einiger Autoren bereits bei 7,5 mg pro die (KLEY, 1976; BETHGE, 1970).

Corticoide werden oral, intramuskulär, intravenös und inhalativ verabreicht. Das Dehydrocortisol oder Prednisolon als oral zuführbares Steroid wurde bereits erwähnt. Für die intramuskulär verabreichte Form der Steroidtherapie ist besonders die Kristallsuspension mit Depotwirkung interessant. Die wasserlöslichen intravenös applizierten Glucocorticoide bleiben in der Regel Notfallsituationen vorbehalten. Das inhalativ verabreichte Beclometasondipropionat als direkt lokal anwendbares Corticoid wird in unserer Klinik häufig mit der oralen Therapie kombiniert.

3. ACTH-Test

Der ACTH-Test wird zur Prüfung der Nebennierenrindenfunktion angewandt sowie zur Bestimmung der aktuellen und potentiellen Funktionsreserve (RENOLD, 1952).

Das Prinzip des Tests besteht in der Steroidbestimmung im Blut oder Urin vor und nach Stimulation der Nebennierenrinde durch ACTH (BIERICH, et al, 1962; SPAETHE, et al, 1966; DLUHY, et al, 1974, KOLANOWSKI, et al, 1975; KRÜGER, 1975; PRATT, et al, 1976).

Die Durchführung des Tests wird in zahlreichen Variationen beschrieben. Beim sogenannten ACTH-Kurztest (OTTO, et al, 1966; SPAETHE, et al, 1966) wird ACTH intramuskulär oder auch intravenös (GRABNER, et al, 1965; SCHAUMANN, et al, 1972) verabreicht in einer Dosierung zwischen 0,10 und 0,25 mg. Neben dem Ausgangswert vor Stimulation wird die Cortisolkonzentration im Serum 30 und 60 Minuten bzw. 60 und 90 Minuten nach ACTH-Injektion mittels radioimmunologischer Methoden bestimmt.

In der Literatur wird aber auch ein sogenannter 8-stündiger intramuskulärer Depot-ACTH-Test erwähnt, bei dem vor und 8 Stunden nach Gabe von 120 IE Depot-ACTH die Plasmacorticoide fluorimetrisch oder colorimetrisch bestimmt werden. In der Regel ist beim gesunden Menschen ein Anstieg der Plasmacorticoide auf das Doppelte zu verzeichnen, wobei allerdings die Auffassung vertreten wird, daß die Ergebnisse des ACTH-Testes nur qualitativ, nicht jedoch quantitativ beurteilt werden dürfen (LABHARD, 1971).

Neben der Plasmacortisolbestimmung ist eine Bestimmung der Corticoide im Urin auch möglich, wegen der Umständlichkeit und Ungenauigkeit des Sammelverfahrens jedoch nicht mehr gebräuchlich.

Bei negativem Ausfall eines einmaligen ACTH-Testes empfiehlt LABHARD, diesen Test an mehreren Tagen zu wiederholen. Dies erfolgt unter der Vorstellung, daß beim Vorliegen einer sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz, d.h., primär gesunder, jedoch auf Grund fehlender Stimulation

durch Störungen hypothalamischer oder hypophysärer Zentren hypoplastisch gewordener Nebennierenrinde, ein Wachstum der Nebennierenrinde unter wiederholter ACTH-Gabe zu erreichen sei und die Nebenniere schließlich zu einer meßbaren Sekretion von Corticoiden stimuliert wird. Auf diesem Wege kann eine sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz sicher von einer primären unterschieden werden (BIERICH, et al, 1962).

Nach Ansicht einiger Autoren kann eine maximale Stimulation der Nebennierenrinde über einen 8-stündigen intravenösen ACTH-Test mit 25 IE erreicht werden. Die aktuelle Funktionsreserve ließe sich hiernach aus dem Cortisonspiegel unter der ACTH-Infusion ablesen, die potentielle könne mittels Cortisolbestimmung am Tage nach ACTH-Gabe bei inzwischen erfolgter Hypertrophie der Nebennierenrinde erfaßt werden. Ein fehlender Steroidanstieg deute eine Nebennierenrindeninsuffizienz an, die als sekundär bzw. sekundär atrophische Nebennierenrindeninsuffizienz verifiziert werden könne, wenn am Tage nach ACTH-Infusion und postuliertem Nebennierenrindenwachstum ein ACTH-Effekt abzulesen ist (RENOLD, et al, 1952; BIERICH, et al, 1962).

Der Auffassung, den ACTH-Test lediglich qualitativ zu bewerten, sollte in Anbetracht der möglichen störenden, bzw. den oben beschriebenen Regelkreis beeinflussenden Faktoren gefolgt werden.

Falsch hohe Cortisolspiegel können bei Patienten gefunden werden, die an einer Lebererkrankung leiden, da Cortisol zum größten Teil in der Leber abgebaut wird. Das Gegenteil gilt für die Hyperthyreose, die zu einem beschleunigten Abbau der Corticoide führt (LABHARD, 1971).

Rifampicin, Ephedrin und Phenobarbital sollen ebenfalls zu einem beschleunigten Metabolismus der Glucocorticoide führen (JUBIZ, et al, 1979).

Eine begleitende medikamentöse Therapie kann auch auf andere Weise in den Regelmechanismus eingreifen. Alpha-adrenerge Substanzen sollen die ACTH-Sekretion stimulieren (VALE, et al, 1977). Auch Theophylline sollen über eine Stimulation von cyclischem AMP, das seinerseits die ACTH-Sekretion anregt, zu einer verstärkten Cortisolausschüttung führen (SCHUMACHER, et al, 1979). Andererseits soll die ACTH-Sekretion durch Phentolamine und Phenoxybenzamine gehemmt werden (COHEN, 1977).

Außer dem bereits beschriebenen negativen Rückkopplungsmechanismus im Hypothalamus- Hypophysenvorderlappen- Nebennierenrindensystem wird eine neurale Regulation angenommen, die für streßbedingte Cortisolausschüttungen verantwortlich sei (SCHAUMANN, 1972).

Da ein Krankenhausaufenthalt an sich schon, jede Untersuchung oder Manipulation am Patienten insbesondere jedoch traumatisierend wirkt, ist eine streßbedingte Beeinflussung des ACTH-Testes in nicht zu quantifizierender Weise als möglich vorauszusetzen.

II. M E T H O D I K

Es wurden 14 Patienten untersucht, die alle wegen einer obstruktiven Atemwegserkrankung stationär behandelt werden mußten und bisher noch nie mit Nebennierenrindenhormonen therapiert worden waren.

Das Patientenkollektiv setzte sich aus 11 Männern und 3 Frauen zusammen. Das Lebensalter der Versuchspersonen lag zwischen 26 und 80 Jahren. Das Alter der Patienten war bei der Auswahl des Versuchskollektivs kein Kriterium, da uns die Arbeiten vieler Autoren Überzeugend erschienen, nach denen das Alter die Hormonproduktion der Nebennierenrinde nicht beeinflußt (BERTRAND, et al, 1958; WALSER, 1959; MALVEAUX, et al, 1963; WELLER, 1961; WEST, et al, 1961; HOFFMANN, et al, 1971).

Diese Untersuchungen sprechen dafür, daß sowohl die Hormonproduktion der Nebennierenrinde als auch die Reaktion der Nebennierenrinde auf ACTH das ganze Leben über gleichbleibend ist.

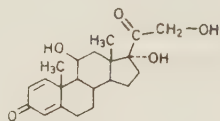
Die Patienten wurden am ersten Tag des stationären Aufenthaltes noch nicht mit Steroiden behandelt, sondern in der Hauptsache beinahe alle in der gleichen Dosierung mit Theophyllinpräparaten und Beta-Sympathomimetika. Bereits an diesem Tag wurde ein ACTH-Test in der weiter unten beschriebenen Art und Weise durchgeführt. Am zweiten Tag wurde die Steroidtherapie eingeleitet. Die Dosierung und Art des Nebennierenrindenhormons bzw. dessen Applikationsform wurde nur von den individuellen Bedürfnissen des Patienten bestimmt.

In unserer Klinik wurde in der Therapie der chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankung zum einen das Dosieraerosol Beclometasondipropionat verabreicht. Von diesem synthetischen Corticoid werden pro Hub 0,05 mg freigegeben. Die Dosierung lag im Mittel zwischen 3x2 und 3x3 Hub, also

zwischen 0,3 und 0,45 mg pro Tag.

Daneben wurde das synthetische Produkt Prednisolon

( - Dehydrocortisol)



Prednisolon

Δ^4 -Pregnadien-11 β , 17 α , 21-triol-3,20-dion

in oraler Form verabreicht, ein Präparat, das eine viermal stärkere Wirkung als das Cortisol besitzt. In schweren Fällen, insbesondere Notfällen vorbehalten, wurde dieses Präparat als wasserlöslicher Stoff bis zu 100 mg intravenös verabreicht. In der Regel erfolgte jedoch die orale Medikation in einer Dosierung von maximal 15 mg pro Tag zu Beginn des stationären Aufenthaltes. Mit Besserung der Symptomatik wurde die Dosis soweit als möglich reduziert.

Am dritten Tag des stationären Aufenthaltes, also dem zweiten Tag unter Steroidmedikation, wurde der ACTH-Test wiederholt, ebenso am zehnten und siebzehnten Tag.

Dem Versuchskollektiv wurde ein Normalkollektiv gegenübergestellt, das ebenfalls 14 Personen umfaßte, darunter 4 Frauen und 10 Männer. Diese Patienten litten weder an einer chronisch - obstruktiven Atemwegserkrankung noch an einer endokrinologischen Erkrankung, noch an einer schweren Herzinsuffizienz, auch waren sie lebergesund. Die sogenannten Normalpersonen waren ebenfalls noch nie mit Steroiden behandelt worden.

Da die Aufnahme in der Mehrzahl der Fälle nicht auf schwere lebensbedrohliche Krankheiten zurückzuführen war, sondern die Erkrankung eher gutartiger Natur und von benignem Verlauf war, war der stationäre Aufenthalt in der Regel nur kurz. 11 Patienten wurden daher nur einmal, und zwar am

ersten Tag des stationären Aufenthaltes mit ACTH belastet; nur 3 Patienten wurden am ersten und zehnten Tag einem ACTH-Test unterzogen. Das Alter des Normalkollektivs lag zwischen 40 und 91 Jahren.

Zur Durchführung des ACTH-Testes wurde ein synthetisches wasserlösliches Präparat mit ACTH-Wirkung benutzt, das als langkettiges Polypeptid in der Sequenz den ersten 24 Aminosäuren des natürlichen Corticotropins entspricht und dessen pharmakologische Eigenschaften besitzt.

Die Verabreichung erfolgte in einer Dosierung von 25 IE ACTH intramuskulär. Diese Applikationsform wurde gewählt, um möglichen Reaktionen, wie z.B. Blutdruckanstieg, Hypoglykämie oder schlimmstenfalls allergischen oder anaphylaktoiden Reaktionen zu begegnen, noch bevor es zu einer vollständigen Resorption des ACTH-Präparates gekommen wäre.

Wir nahmen es aus diesem Grunde in Kauf, den ACTH-Test durch die unterschiedlichen Resorptionsgeschwindigkeiten beeinflusst zu sehen, dies um so mehr, als wir, wie schon eingangs dargestellt, den ACTH-Test in seiner Aussagekraft eher qualitativ und nicht quantitativ gewertet wissen wollen.

Nach einer Blutentnahme um 8⁰⁰ Uhr morgens wurden 25 IE ACTH intramuskulär injiziert. Anschließend wurden jeweils 10 ml Blut um 8³⁰ Uhr, um 9⁰⁰ Uhr, um 12⁰⁰ Uhr, um 16⁰⁰ Uhr und um 20⁰⁰ Uhr abends entnommen. Die Proben wurden sofort nach der Entnahme abgesert und eingefroren, um zu einem späteren Zweipunkt aufgetaut und der Cortisolbestimmung zugeführt zu werden.

Die quantitative Bestimmung des Cortisolspiegels im Serum erfolgte mittels Radioimmunassay durch Herrn Prof. Dr. H. Wagner der Universitätsklinik Münster.

III. Ergebnisse

1. Versuchskollektiv - Darstellung der Einzelergebnisse

Zunächst sollen die Ergebnisse von 14 Versuchspersonen dargestellt werden. Die Abbildung zeigt jeweils die Ergebnisse des ACTH-Tests. Die Cortisolserumspiegel werden auf der Ordinate abgetragen, die Uhrzeit auf der Abzisse. Die nachfolgende Tabelle "a" enthält die Einzelwerte mit gleichzeitiger Darstellung der Anstiege der Plasmacortisolspiegel 1/2 Stunde und 1 Stunde nach ACTH-Gabe, absolut und in Prozent ausgedrückt. Außerdem wird als Maß für die obstruktive Atemwegserkrankung die Resistance (Rt) und - mit Angabe der Sollwerte in Klammern - das intrathorakale Gasvolumen (IGV) am 1., 3., 10. und 17. Tag genannt. Daneben wurde die jeweils verabreichte Steroiddosis eingetragen.

In Tabelle "b" wird ein Vergleich zwischen den Cortisolspiegel unter Therapie am 3., 10. und 17. Tag mit denen des 1. Tages, also vor Steroidtherapie angestellt.

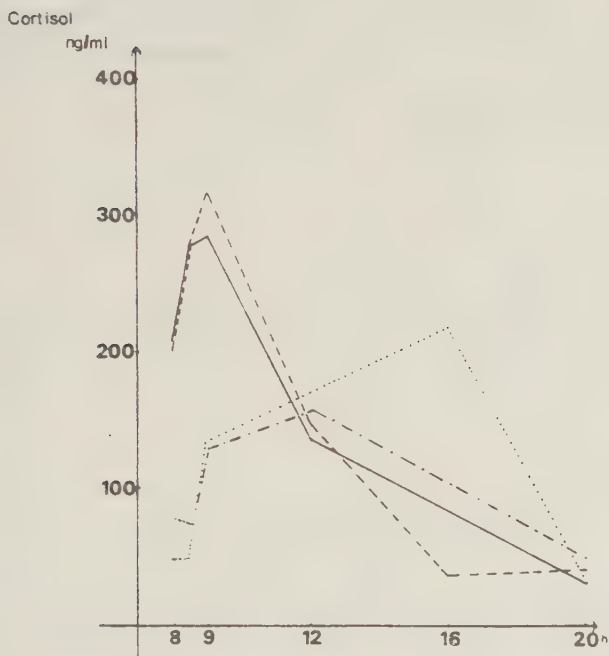


Abb. 4

Cortisolplasmaspiegel (Ordinate) im Tagesprofil (Abzisse)
unter ACTH-Stimulation bei dem Patienten R.M., 26 Jahre alt.

- _____ 1. Tag vor Steroidtherapie
- 3. Tag unter Steroidtherapie
- 10. Tag "
- .-.-.- 17. Tag "

Tab. 1 a

Cortisolspiegel am 1., 3., 10. und 17. Tag und Anstieg des Cortisolplasmaspiegels 1/2 und 1 Stunde nach Gabe von 25 IE ACTH; außerdem Angabe der Steroidtherapie und der bodyplethysmographischen Untersuchungen wie intrathorakales Gasvolumen (IGV), Resistance (Rt) und spezifische Resistance (spez.Rt) als Parameter der obstruktiven Atemwegserkrankung vor und unter Steroidtherapie bei dem Patienten R.M.

	Cortisol ng/ml			
	vor Therapie		unter Therapie	
	1. Tag	3. Tag	10. Tag	17. Tag
8.00 Uhr	208	201	49	79
8.30 "	278	278	48	75
9.00 "	285	317	139	131
12.00 "	134	148	/	159
16.00 "	/	38	217	109
20.00 "	32	43	35	51

Anstieg nach ACTH-Gabe	abs. %		abs. %		abs. %		abs. %	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Δ 8.00/8.30	70	35,65	77	38,31	0	0	0	0
Δ 8.00/9.00	77	37,02	116	57,71	90	183,67	52	65,82

Prednisolon		10 mg	10 mg	10 mg
Beclometason-dipropionat		3 x 0,1 mg	3 x 0,1 mg	3 x 0,1 mg
Rt	4,08	1,5	1,4	1,08
IGV (4.114)	6.300	6.050	5.000	4.900
Spez. Rt	25.704	9.075	7.000	5.200

Tab. 1 b

Differenz der Cortisolplasmaspiegel im Tagesprofil in % und absolut zwischen denjenigen vom 3., 10. und 17. Tag, das heißt unter Steroidtherapie und denen vom 1. Tag des stationären Aufenthaltes, das heißt noch ohne Steroidtherapie bei dem Patienten R.M.

	1.Tag/3. Tag		1. Tag/10.Tag		1. Tag/17.Tag	
	abs./	%	abs./	%	abs. /	%
8,00 Uhr	-7	-3,37	-157	-76,44	-129	-62,02
8,30 "	0	0	-230	-82,73	-203	-73,02
9,00 "	32	11,23	-146	-51,23	-154	-54,04
12,00 "	14	10,45			25	18,66
20,00 "	9	34,38	3	9,36	19	59,38

Für den Patienten R.M. sind aus den dargestellten Kurven und Tabellen folgende Ergebnisse ablesbar:

Der vor der Steroidtherapie nachweisbare Abfall des Cortisolplasmaspiegels in den Abendstunden ist am Tage nach Beginn der Steroidtherapie zwar noch nachweisbar, am 10. Tag jedoch nicht mehr zu finden. Auffällig sind extrem niedrige basale PlasmaCortisolspiegel am 10. und 17. Tag. Die schon vor Therapie nur gering nachweisbare Reaktion der Nebennierenrinde auf ACTH läßt unter Corticoidtherapie absolut gemessen nach, prozentual gesehen ist sie bezogen auf die niedrigen Ausgangsspiegel am 10. und 17. Tag erhöht nachweisbar.

Die Cortisolspiegel liegen unter Therapie im Tagesverlauf deutlich niedriger als vor Therapie.

R.M. wurde mit 10 mg Prednisolon/die und 0,3 mg Beclometason-dipropionat behandelt.

Zusammenfassend ergibt sich also, gemessen an den basalen PlasmaCortisolspiegeln, eine Störung in der Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen - Nebennierenrindenfunktion bei jedoch ausreichender Stimulationsfähigkeit der Nebennierenrinde durch ACTH.

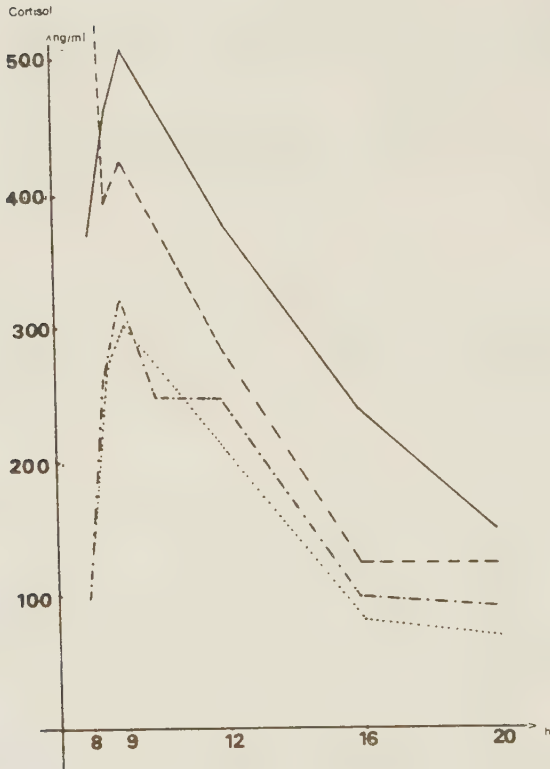


Abb. =

Cortisolplasmaspiegel (Ordinate) im Tageprofil (Abzisse)
unter ACTH-Stimulation bei dem Patienten K.S., 73 Jahre alt.

- 1. Tag vor Steroidtherapie
- 3. Tag unter Steroidtherapie
- 10.Tag "
- .-.-.- 17.Tag "

Tab. 2 a

Cortisolplasmaspiegel am 1., 3., 10. und 17. Tag und deren Anstiege 1/2 und 1 Stunde nach Gabe von 25 IE ACTH intramuskulär, außerdem Angabe der Steroidtherapie und der bodyplethysmographischen Untersuchungen wie intrathorakales Gasvolumen (IGV) Resistance (Rt) und spezifische Resistance (Spez. Rt) als Parameter der obstruktiven Atemwegserkrankung vor und unter Steroidtherapie bei dem Patienten K.S.

Cortisol ng/ml				
	vor		unter	
	Therapie		Therapie	
	1. Tag	3. Tag	10. Tag	17. Tag
8.00 Uhr	271	811	132	99
8.30 "	469	392	270	266
9.00 "	508	445	301	321
12.00 "	374	278	206	247
16.00 "	238	120	81	99
20.00 "	150	123	68	82

Anstieg nach ACTH-Gabe	abs.		abs.		abs.		abs.	
		%		%		%		%
Δ 8.00/8.30	189	73,06	/	/	138	104,55	167	168,69
Δ 8.00/9.00	237	87,45	/	/	169	128,03	222	224,24

Prednisolon		15 mg		7,5 mg		7,5 mg
Beclometason- dipropionat		3 x 0,1 mg		3 x 0,1 mg		3 x 0,1 mg

Rt	4,25	3,06	3,11	3,73
IGV (4,157)	4.400	4.400	4.670	4.670

Tab. 2 b

Differenz der Cortisolplasmaspiegel im Tagesprofil in % und absolut zwischen denjenigen vom 3., 10. und 17. Tag, das heißt unter Steroidtherapie und denen vom 1. Tag des stationären Aufenthaltes, das heißt noch ohne Steroidtherapie bei dem Patienten K.S.

	1. Tag/3. Tag		1. Tag/10. Tag		1. Tag/17.Tag	
	abs. /	%	abs. /	%	abs. /	%
8,00 Uhr	440	118,6	-239	-64,42	-273	-73,32
8.30 "	-77	-16,42	-119	-42,43	-203	-43,28
9.00 "	-63	-12,4	-207	-40,75	-187	-36,81
12.00 "	-96	-25,67	-168	-44,92	-127	-33,96
16.00 "	-118	-49,58	-157	-65,97	-139	-58,4
20.00 "	-27	-18	- 82	-54,67	-68	-45,33

Bei dem Patienten K.S. fanden sich vor Beginn der Steroidtherapie relativ hohe basale Plasmacortisolspiegel, die Reaktion der Nebennierenrinde auf ACTH ist gut, die circadiane Rhythmik ist auf erhöhtem Niveau erkennbar. Dasselbe gilt für den 3. Tag, allerdings fällt der ACTH-Test jetzt bei maximal erhöhtem basalen Plasmacortisolspiegel negativ aus. Am 10. und 17. Tag werden die Ausgangsspiegel wesentlich niedriger bestimmt, die Nebennierenrinde zeigt eine gute Ansprechbarkeit auf ACTH. Insgesamt sind die Cortisolspiegel im Tagesprofil deutlich niedriger.

K.S. wurde anfänglich mit 15 mg Prednisolon und 0,3 mg Beclometasondipropionat therapiert. Die Dosis des Prednisolons wurde am 10. Tag auf 7,5 mg/die reduziert.

Zusammenfassend ergibt sich auch für diesen Patienten eine Beeinflussung des HT-HVL-NNR-Regelkreises bei weiterhin guter Ansprechbarkeit der Nebennierenrinde auf ACTH.

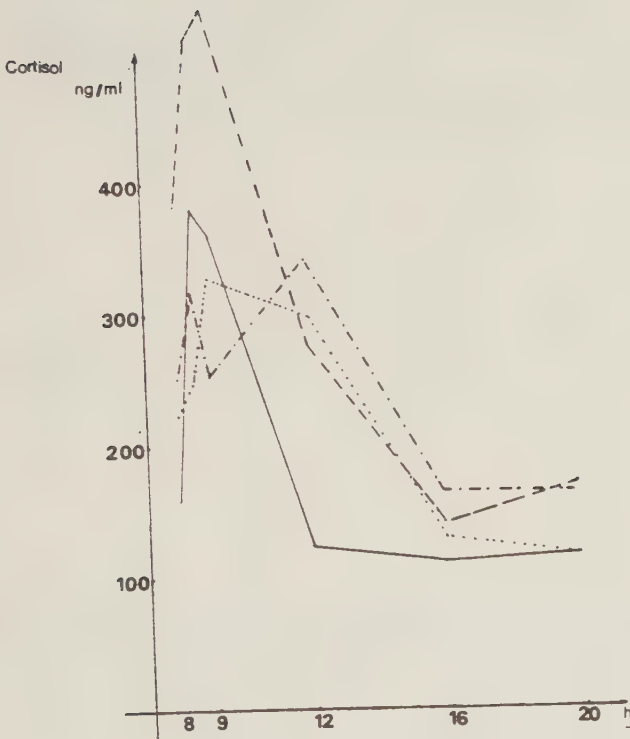


Abb. 6

Cortisolplasmaspiegel (Ordinate) im Tagesprofil (Abzisse)
unter ACTH-Stimulation bei dem Patienten E.B., 79 Jahre alt.

- 1. Tag vor Steroidtherapie
- 3. Tag unter Steroidtherapie
- 10. Tag "
- . - . - 17. Tag "

Tab. 3 a

Cortisolplasmaspiegel am 1., 3., 10. und 17. Tag und deren Anstiege 1/2 und 1 Stunde nach Gabe von 25 IE ACTH intramuskulär, außerdem Angabe der Steroidtherapie und der bodyplethysmographischen Untersuchung wie intrathorakales Gasvolumen (IGV), Resistance (Rt) und spezifische Resistance (Spez. Rt) als Parameter der obstruktiven Atemwegserkrankung vor und unter Steriodtherapie bei dem Patienten E.B.

	Cortisol ng/ml			
	vor Therapie		unter Therapie	
	1. Tag	3. Tag	10. Tag	17. Tag
8.00 Uhr	162	384	225	252
8.30 "	382	519	253	319
9.00 "	359	531	330	254
12.00 "	124	274	300	343
16.00 "	112	142	129	164
20.00 "	116	170	116	163

Anstieg nach ACTH-Gabe	abs. %		abs. %		abs. %		abs. %	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Δ 8.00/8.30	220	135,8	135	35,16	28	12,44	67	26,59
Δ 8.00/9.00	197	121,6	147	38,28	105	46,67	2	0,79

Prednisolon	15 mg	7,5 mg	7,5 mg
Beclometason-dipropionat	3 x 0,15 mg	3 x 0,15 mg	3 x 0,15 mg

Rt	10,44	9,24	8,56	8,90
IGV (4.900)	5.900	5.660	5.630	5.400

Tab. 3 b

Differenz der Cortisolplasmaspiegel im Tagesprofil in % und absolut zwischen denjenigen vom 3., 10. und 17. Tag, das heißt unter Steroidtherapie und denen vom 1. Tag des stationären Aufenthaltes, das heißt noch ohne Steroidtherapie bei dem Patienten E.B.

	1. Tag/3.Tag		1.Tag/10.Tag		1.Tag/17. Tag	
	abs. / %		abs. / %		abs. / %	
8.00 Uhr	222	137	63	38,89	90	55,56
8.30 "	137	35,86	-129	-33,77	-63	-16,49
9.00 "	172	47,91	-29	- 0,08	-105	-29
12.00 "	150	120,94	176	141,92	219	176,61
16.00 "	30	26,79	17	15,18	52	46,43
20.00 "	54	46,55	0	0	47	40,52

Der Patient E.B. weist über den gesamten Tagesverlauf normal hohe basale Plasmacortisolspiegel auf. Auf ACTH findet sich vor Therapie eine gute Reaktion der Nebennierenrinde mit einem Anstieg des Cortisolspiegels auf mehr als das Doppelte. Im weiteren Verlauf, unter Corticoidtherapie, ist dieser Anstieg erheblich vermindert nachweisbar, prozentual gesehen kann jetzt nur noch ein Anstieg um maximal 40% am 3. und 10. Tag bzw. ca. 30% am 17. Tag nachgewiesen werden. Die Steroidtherapie betrug am 3. Tag 15 mg Prednisolon/die und 0,45 mg Beclometasondipropionat/die. Am 10. Tag wurde die Prednisolon-Dosis auf 10 mg reduziert. Zusammengefasst ist also eine deutliche Suppression der Nebennierenrinde unter Steroidtherapie erkennbar, allerdings sind die basalen Plasmacortisolspiegel unter der Behandlung mit Corticoiden nicht erniedrigt.

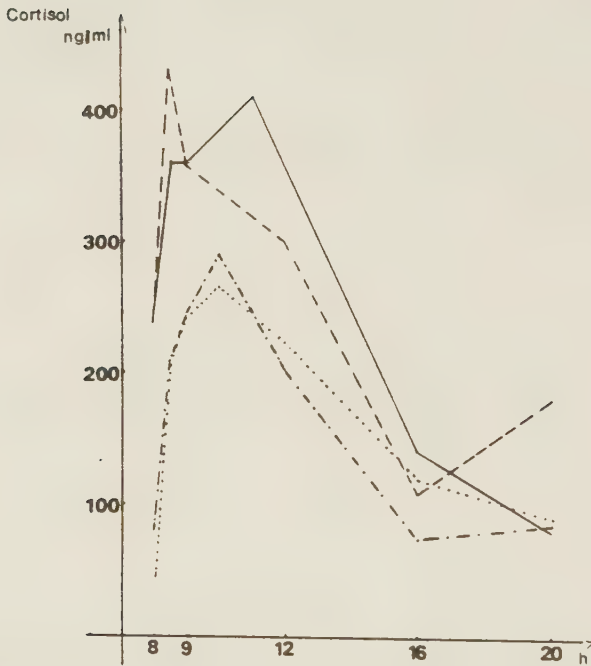


Abb. 7

Cortisolplasmaspiegel (Ordinate) im Tagesprofil (Abzisse)
unter ACTH-Stimulation bei dem Patienten R.K., 62 Jahre alt.

- _____ 1. Tag vor Steroidtherapie
- 3. Tag unter Steroidtherapie
- 10. Tag "
- .-.-.- 17. Tag "

Tab. 4 a

Cortisolplasmaspiegel am 1., 3., 10. und 17. Tag und deren Anstiege 1/2 und 1 Stunde nach Gabe von 25 IE ACTH intramuskulär, außerdem Angabe der Steroidtherapie und der bodyplethysmographischen Untersuchungen wie intrathorakales Gasvolumen (IGV), Resistance (Rt) und spezifische Resistance (spez. Rt) als Parameter der obstruktiven Atemwegserkrankung vor und unter Steroidtherapie bei dem Patienten R.K.

	Cortisol ng/ml			
	vor Therapie	unter Therapie		
	1. Tag	3. Tag	10. Tag	17. Tag
8.00 Uhr	246	239	44	83
8.30 "	359	432	208	202
9.00 "	358	363	240	243
12.00 "	410	301	223	202
16.00 "	141	107	118	75
20.00 "	79	182	87	80

Anstieg nach ACTH-Gabe	abs. %		abs. %		abs. %		abs. %	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Δ 8.00/8.30	113	45,93	193	80,75	164	372,73	119	143,37
Δ 8.00/9.00	112	45,53	124	51,88	196	445,45	163	196,39

Prednisolon		15 mg	7,5 mg	5 mg
Beclometason-dipropionat		3 x 0,15 mg	3 x 0,15 mg	3 x 0,15 mg
Rt	5,52	7,70	5,69	5,91
IGV	5.220	6.480	5.900	5.870

Tab. 4 b

Differenz der Cortisolplasmaspiegel im Tagesprofil in % und absolut zwischen denjenigen vom 3., 10. und 17. Tag, das heißt unter Steroidtherapie und denen vom 1. Tag des stationären Aufenthaltes, das heißt noch ohne Steroidtherapie bei dem Patienten R.K.

	1. Tag/3. Tag		1. Tag/10. Tag		1. Tag/17. Tag	
	abs. / %		abs. / %		abs. / %	
8.00 Uhr	- 7	- 2,85	-202	-82,1	-163	-66,3
8.30 "	73	20,3	-151	-42	-157	-43,7
9.00 "	5	1,42	-118	-33	-112	-31,3
12.00 "	-109	-26,6	-187	-45,6	-208	-50,7
16.00 "	- 34	-24,1	- 23	-16,3	- 66	-46,8
20.00 "	103	130,4	8	10,1	1	1,3

Bei dem Patienten R.K. spricht die Nebennierenrinde vor Therapie gut auf ACTH an, die Resorption des ACTH scheint allerdings verzögert. Am 3. Tag wird ACTH rascher resorbiert, der Anstieg des Plasmacortisolspiegels ist steiler. Wie bereits bei den vorangegangenen Untersuchungen beschrieben, sind auch hier am 10. und 17. Tag unter Corticoidtherapie erheblich erniedrigte basale Plasmacortisolspiegel nachweisbar. Die Reaktion der Nebennierenrinde auf ACTH ist jedoch sehr gut.

Die Prednisolon-Dosis wurde von 15 mg/die am 10. Tag auf 7,5 mg, auf 5 mg am 17. Tag reduziert. Beclometasondipropionat wurde in einer Menge von 0,45 mg verabreicht. Zusammengefasst ist es bei diesem Patienten unter Corticoidtherapie nicht zu einer Beeinträchtigung der Nebennierenrindenfunktion unter Corticoidgaben gekommen, allerdings ist auch hier, gemessen an den deutlich erniedrigten basalen Plasmacortisolspiegeln, eine Störung des HT-HVL-NNR-Regelkreises zu verifizieren.

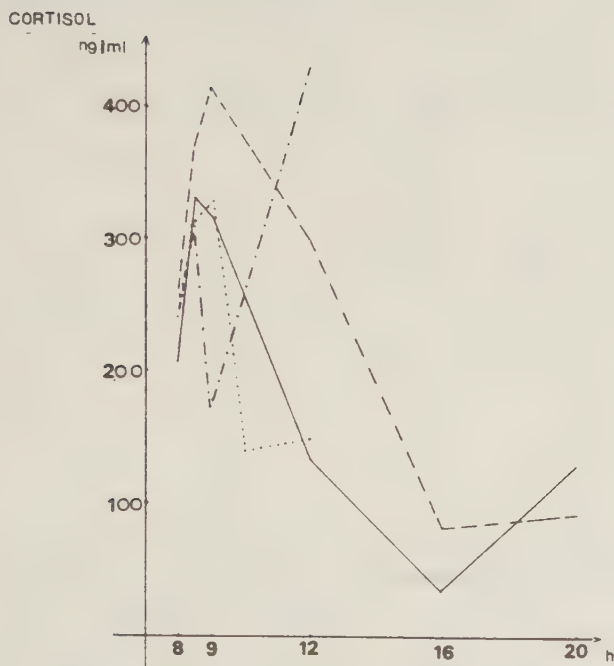


Abb. 8

Cortisolplasmaspiegel (Ordinate) im Tagesprofil (Abzisse),
unter ACTH-Stimulation bei dem Patienten D.F., 31 Jahre alt.

- _____ 1. Tag vor Steroidtherapie
- 3. Tag unter Steroidtherapie
- 10. Tag "
- .-.-.-. 17. Tag "

Tab. 5 a

Cortisolplasmaspiegel am 1., 3., 10. und 17 Tag und deren Anstiege 1/2 und 1 Stunde nach Gabe von 15 IE ACTH intramuskulär, außerdem Angabe der Steroidtherapie und der bodyplethysmographischen Untersuchungen wie intrathorakales Gasvolumen (IGV), Resistance (Rt) und spezifische Resistance (spez. Rt) als Parameter der obstruktiven Atemwegserkrankung vor und unter Steroidtherapie bei dem Patienten D.F.

	Cortisol ng/ml			
	vor Therapie	unter Therapie		
	1. Tag	3. Tag	10. Tag	17. Tag
8.00 Uhr	209	265	258	243
8.30 "	336	375	316	314
9.00 "	320	418	330	173
12.00 "	136	304	142	429
16.00 "	36	86	150	/
20.00 "	131	95	/	/

Anstieg nach ACTH-Gabe	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Δ 8.00/8.30	127	60,77	110	41,51	58	22,48	71	29,22
Δ 8.00/9.00	111	53,11	153	57,74	72	27,91	/	/

Prednisolon				
Beclometason-dipropionat				
		3 x 0,05 mg	3 x 0,05 mg	3 x 0,05 mg
Rt	6,01	2,44	3,02	2,43
IGV (3.754)	5.430	5.350		4.730

Tab. 5 b

Differenz der Cortisolplasmaspiegel im Tagesprofil in % und absolut zwischen denen vom 3., 10. und 17. Tag, das heißt unter Steroidtherapie und denen vom 1. Tag des stationären Aufenthaltes, das heißt noch ohne Steroidtherapie bei dem Patienten D.F.

	1. Tag/3. Tag		1. Tag/10. Tag		1.Tag/17. Tag	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
8.00 Uhr	56	26,79	49	23,44	34	16,27
8.30 "	39	11,61	-20	-5,95	-22	-6,55
9.00 "	98	30,63	10	3,13	-147	-49,94
12.00 "	168	123,53	6	4,41	293	215,44
16.00 "	50	138,89	114	316,67		
20.00 "	-36	-27,46				

Bei D.F. können sowohl vor als auch während der Corticoidtherapie normale basale Plasmacortisolspiegel gefunden werden. Allerdings kommt es gegenüber einer Reaktion der Nebennierenrinde auf ACTH vor Therapie um ca. 60 % unter der Therapie zu einer sich immer mehr verringernden Cortisolausschüttung nach ACTH-Stimulation. Am 17. Tag kann gegenüber dem basalen Plasmacortisolspiegel nur noch ein Anstieg nach ACTH um ca. 30 % gemessen werden. Möglicherweise wird ACTH auch verzögert resorbiert, da am 17. Tag erst gegen Mittag maximale Werte gemessen werden. Die Steroiddosis betrug 0, 15 mg Beclometasondipropionat. Zusammengefasst ergibt sich für den Patienten D.F., daß unter relativ geringer Corticoidgabe die Nebennierenrinde durch ACTH geringer stimulierbar scheint. Der Übergeordnete Regelkreis scheint ungestört. D.F. ist insgesamt schwieriger beurteilbar, da er einen nicht unterheblichen Alkoholabusus betrieb.

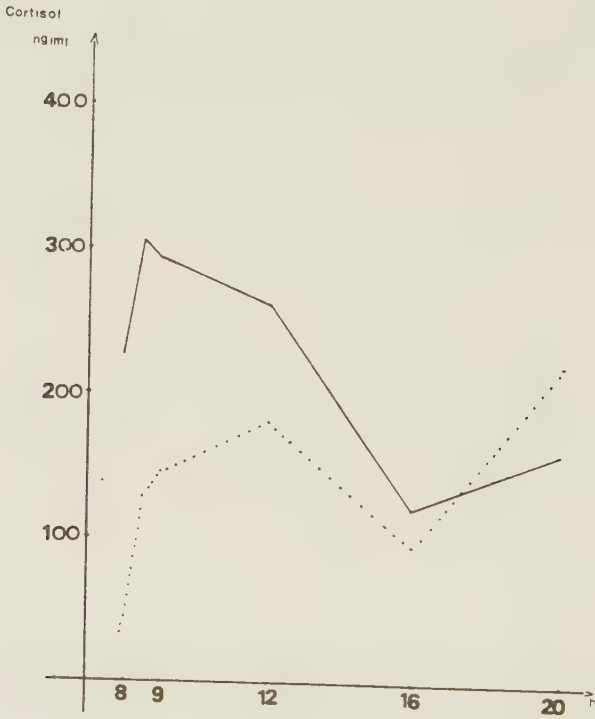


Abb. 9

Cortisolplasmaspiegel (Ordinate) im Tagesprofil (Abzisse)
unter ACTH-Stimulation bei dem Patienten P.Th., 73 Jahre alt.

_____ 1. Tag vor Steroidtherapie.
..... 10. Tag unter Steroidtherapie.

Tab. 6 a

Cortisolplasmaspiegel am 1. und 10. Tag und deren Anstiege 1/2 und 1 Stunde nach Gabe von 25 IE ACTH intramuskulär, außerdem Angabe der Steroidtherapie und der bodyplethysmographischen Untersuchungen wie intrathorakales Gasvolumen (IGV), Resistance (Rt) und spezifische Resistance (spez.Rt) als Parameter der obstruktiven Atemwegserkrankung vor und unter Steroidtherapie bei dem Patienten P. Th.

Cortisol ng/ml								
	vor Therapie		unter Therapie					
	1. Tag		3. Tag		10. Tag		17. Tag	
8.00 Uhr	224				34			
8.30 "	305				127			
9.00 "	293				146			
12.00 "	261				182			
16.00 "	119				97			
20.00 "	154				221			
Anstieg nach ACTH-Gabe	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Δ 8.00/8.30	81	36,16			93	273,53		
Δ 8.00/9.00	69	30			112	329,41		
Prednisolon			10 mg		10 mg			
Beclometason-dipropionat			3 x 0,15 mg		3 x 0,15 mg			
Rt	7,4				10,94			
IGV (5.262)	5.920				6.260			

Abb. 6 b

Differenz der Cortisolplasmaspiegel im Tagesprofil in % und absolut zwischen denen vom 10. Tag, das heißt unter Steroidtherapie und denen vom 1. Tag des stationären Aufenthaltes, das heißt noch ohne Steroidtherapie bei dem Patienten P. Th.

	1. Tag/ 10. Tag	
	abs. / %	
8.00 Uhr	-190	-84,82
8.30 "	-178	-58,36
9.00 "	-111	-50,17
12.00 "	- 79	-30,26
16.00 "	- 22	-29,4
20.00 "	67	43,5

Der basale Plasmacortisolspiegel liegt bei Herrn P. Th. am 1. Tag im Normbereich. Die Nebennierenrinde läßt sich durch ACTH-Gabe nur zu einer Mehrausschüttung von Cortisol um ca. 40 % stimulieren. Nach einer 10-tägigen Steroidtherapie findet sich ein deutlich erniedrigter basaler Plasmacortisolspiegel. In Anbetracht des niedrigen Ausgangswertes zeigt die Nebennierenrinde prozentual jetzt eine sehr gute Funktion mit einem Anstieg um das zwei- bis dreifache. Absolut gesehen unterscheiden sich die Werte jedoch nicht wesentlich von denen am 1. Tag des stationären Aufenthaltes. Die Resorption des ACTH scheint verzögert.

P. Th. wurde mit 10 mg Prednisolon/die und 0,45 mg Beclometasondipropionat/die behandelt.

Zusammengefasst muß für P.Th. eine ungestörte Nebennierenrindenfunktion sowohl vor als auch unter Therapie angenommen werden. Der niedrige basale Plasmacortisolspiegel am 10. Tag könnte für eine Störung übergeordneter Zentren sprechen.

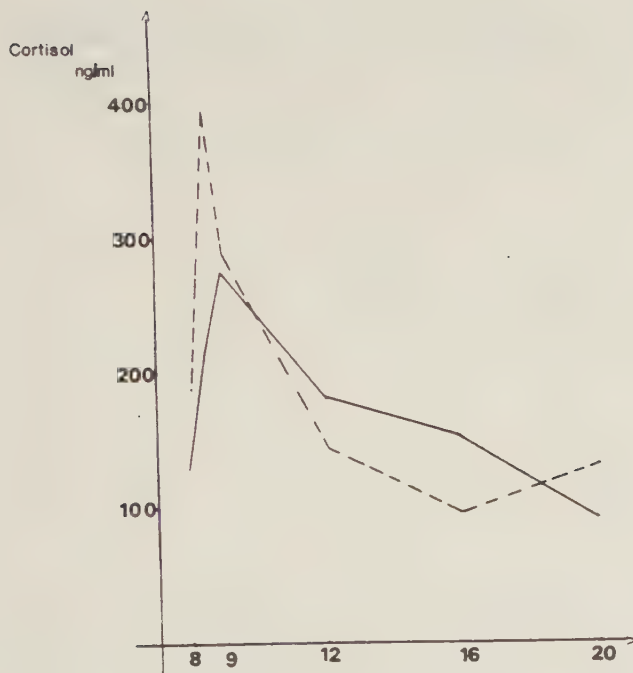


Abb. 10

Cortisolplasmaspiegel (Ordinate) im Tagesprofil (Abzisse)
unter ACTH-Stimulation bei dem Patienten O.W., 63 Jahre alt.

- 1. Tag vor Steroidtherapie.
----- 3. Tag unter Steroidtherapie.

Tab. 7 a

Cortisolplasmaspiegel am 1. und 3. Tag und deren Anstiege 1/2 und 1 Stunde nach Gabe von 25 IE ACTH intramuskulär, außerdem Angabe der Steroidtherapie und der bodyplethysmographischen Untersuchungen wie intrathorakales Gasvolumen (IGV) Resistance (Rt) und spezifische Resistance (spez.Rt) als Parameter der obstruktiven Atemwegserkrankung vor und unter Steroidtherapie bei dem Patienten O.W.

	Cortisol ng/ml			
	vor Therapie		unter Therapie	
	1. Tag	3. Tag	10. Tag	17. Tag
8.00 Uhr	128	191		
8.30 "	217	396		
9.00 "	275	288		
12.00 "	153	145		
16.00 "	183	90		
20.00 "	91	130		

Anstieg nach ACTH-Gabe	abs. %		abs. %		abs. %		abs. %	
Δ 8.00/8.30	89	69,53	205	107,3				
Δ 8.00/9.00	147	114,84	97	50,79				

Prednisolon	10 mg
Beclometason-dipropionat	3 x 0,1 mg

Rt 8.98 4,07

IGV (4.184) 7.200 6.900

spez. Rt 66,656 66,656

Tab. 7 b

Differenz der Cortisolplasmaspiegel im Tagesprofil in % und absolut zwischen denen vom 3. Tag, das heißt unter Steroidtherapie und denen vom 1. Tag des stationären Aufenthaltes, das heißt noch ohne Steroidtherapie bei dem Patienten O.W.

1. Tag / 3. Tag

abs. / %

8.00 Uhr	63	49,22
8.30 "	179	82,5
9.00 "	13	4,7
12.00 "	-8	-5,2
16.00 "	-93	-50,8
20.00 "	41	42,8

Herr O.W. wurde vorzeitig entlassen, so daß die ACTH-Teste nur am 1. und 3. Tag durchgeführt werden konnten. Es zeigt sich vor Therapie eine ungestörte Nebennierenrindenfunktion mit einem Anstieg des Cortisolspiegels auf ACTH-Stimulation um das Doppelte bei normalem basalen Plasmacortisolspiegel und ungestörter Tagesrhythmik. Diese Verhältnisse sind unter Therapie am 3. Tag unverändert nachweisbar.

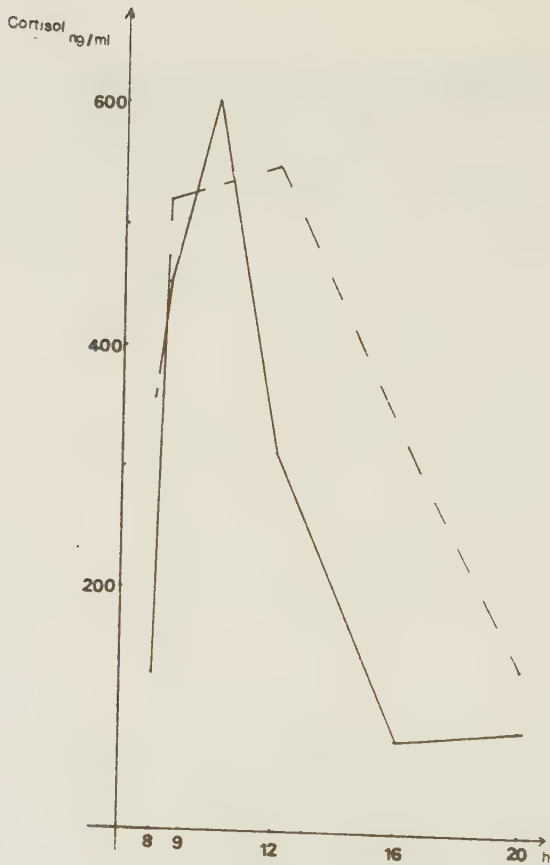


Abb. 11

Cortisolplasmaspiegel (Ordinate) im Tagesprofil (Abzisse)
unter ACTH-Stimulation bei dem Patienten G.G., 42 Jahre alt.

- 1. Tag vor Steroidtherapie.
----- 3. Tag unter Steroidtherapie.

Tab. 8 a

Cortisolplasmaspiegel am 1. und 3. Tag und deren Anstiege 1/2 und 1 Stunde nach Gabe von 25 IE ACTH intramuskulär, außerdem Angabe der Steroidtherapie und der bodyplethysmographischen Untersuchungen wie intrathorakales Gasvolumen (IGV), Resistance (Rt) und spezifische Resistance (spez.Rt) als Parameter der obstruktiven Atemwegserkrankung vor und unter Steroidtherapie bei dem Patienten G.G.

		Cortisol ng/ml							
		vor Therapie		unter Therapie					
		1. Tag		3. Tag		10. Tag		17. Tag	
8.00 Uhr		127		354					
8.30 "		517		440					
9.00 "		549		552					
12.00 "				310					
16.00 "				75					
20.00 "		129		81					
Anstieg nach ACTH-Gabe		abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Δ 8.00/8.30		390	307,9	86	24,29				
Δ 8.00/9.00		422	332,28	198	55,93				
Prednisolon				10 mg					
Beclometason- dipropionat				3 x 0,1 mg					
Rt		9,25		7,66					
IGV		6.070		5.450					
spez. Rt		56.147,5		41.747					

Tab. 8 b

Differenz der Cortisolplasmaspiegel im Tagesprofil in % und absolut zwischen denen vom 3. Tag, daß heißt unter Steroidtherapie und denen vom 1. Tag des stationären Aufenthaltes, das heißt noch ohne Steroidtherapie bei dem Patienten G.G.

	1. Tag / 3. Tag	
	abs. / %	
8.00 Uhr	227	178,74
8.30 "	-77	-14,89
9.00 "	3	0,5
20.00 "	48	37,21

Herr G.G. wurde ebenfalls nur am 1. und 3. Tag mittels ACTH-Test untersucht, da er vorzeitig die Klinik verließ. Am 1. Tag vor der Steroidtherapie findet sich ein normaler basaler Plasmacortisolspiegel. Die Nebennierenrinde zeigt eine gute Stimulierbarkeit durch ACTH mit einem Anstieg des Plasmacortisolspiegels um das 3-fache. Am 3. Tag wird ein über die Norm hoher basaler Plasmacortisolspiegel bestimmt. Nach ACTH-Gabe erfolgt nur noch ein Anstieg des Cortisolspiegels um die Hälfte, auch absolut gesehen ist die Mehrausschüttung gegenüber dem 1. Tag deutlich herabgesetzt. Die Steroiddosis betrug 10 mg Prednisolon/die und 0,3 mg Beclometasondipropionat/die.

Zusammengefasst ergibt sich vor Beginn der Steroidtherapie eine ungestörte Nebennierenrindenfunktion mit intaktem hypothalamisch-hypophysären Regelmechanismus. Die HT-HVL-NNR-Funktion ist auch unter Therapie ungestört, allerdings läßt sich bei höherem basalen Plasmacortisolspiegel ein geringerer Anstieg auf ACTH erkennen.

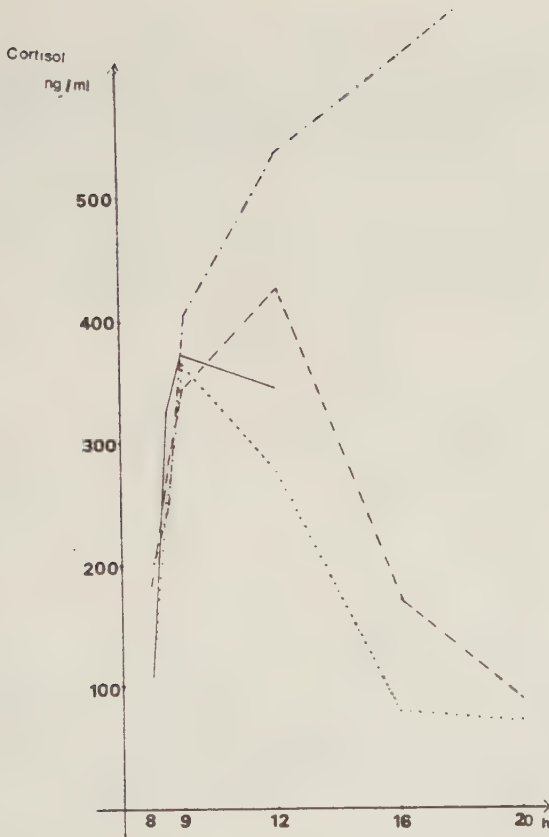


Abb. 12

Cortisoplasmaspiegel (Ordinate) im Tagesprofil (Abzisse)
unter ACTH-Stimulation bei der Patienten G.W., 71 Jahre alt.

- _____ 1. Tag vor Steroidtherapie.
- 3. Tag unter Steroidtherapie.
- 10. Tag "
- .-.-.-. 17. Tag "

Tab. 9 a

Cortisolplasmaspiegel am 1., 3., 10. und 17. Tag und deren Anstiege 1/2 und 1 Stunde nach Gabe von 25 IE ACTH intramuskulär, außerdem Angabe der Steroidtherapie und der bodyplethysmographischen Untersuchungen wie intrathorakales Gasvolumen (IGV), Resistance (Rt) und spezifische Resistance (spez. Rt) als Parameter der obstruktiven Atemwegserkrankung vor und unter Steroidtherapie bei der Patientin G.W.

	Cortisol ng/ml			
	vor Therapie		unter Therapie	
	1. Tag	3. Tag	10. Tag	17. Tag
8.00 Uhr	119	184	132	208
8.30 "	326	278	258	250
9.00 "	372	346	364	407
12.00 "	344	426	277	534
16.00 "		158	79	610
20.00 "		91	73	735

Anstieg nach ACTH-Gabe	abs. %		abs. %		abs. %		abs. %	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Δ 8.00/8.30	207	173,95	94	51,00	126	95,45	47	20,19
Δ 8.00/9.00	253	212,61	162	88,04	232	175,76	204	95,67

Prednisolon				5 mg
Beclometason-dipropionat		3 x 0,1 mg	3 x 0,1 mg	3 x 0,1 mg
Rt	5,42	3,97	4,02	4,92
IGV (3.192)	4.740	4.200	4.200	4.940
Spez. Rt	25.690,8	16.674	16.884	26.210

Tab. 9 b

Differenz der Cortisolplasmaspiegel im Tagesprofil in % und absolut zwischen denjenigen vom 3., 10. und 17. Tag, das heißt unter Steroidtherapie und denen vom 1. Tag des stationären Aufenthaltes, das heißt noch ohne Steroidtherapie bei der Patientin G.W.

	1. Tag / 3. Tag		1. Tag/10. Tag		1. Tag /17.Tag	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
8.00 Uhr	65	54,6	13	10,9	84	74,8
8.30 "	-48	-14,7	-68	-20,8	-76	-23,31
9.00 "	-26	- 7	- 8	- 2,15	-35	- 9,4
12.00 "	82	23,8	-67	-19,4	190	55,2

Am 1. Tag des stationären Aufenthaltes findet sich ein normal hoher basaler Plasmacortisolspiegel. Nach ACTH-Stimulation kommt es zu einem Anstieg des Plasmacortisolspiegels um das 2-fache. Unter Corticoidtherapie zeigt sich vom 3. bis zum 17. Tag eine immer geringere Stimulierbarkeit der Nebennierenrinde durch ACTH. Die basalen Plasmacortisolspiegel sind allerdings weiterhin normal hoch, sogar höher als am 1. Tag. Am 17. Tag finden sich um 16.00 und um 20.00 Uhr extrem hohe Plasmacortisolspiegel, die ihre Erklärung darin finden, daß es am Nachmittag dieses Tages zu einem Asthma-Anfall gekommen war, und die Steroiddosis schon gegenüber dem 10. Tag hatte erhöht werden müssen.

G.W. wurde mit 0,3 mg Beclometasondipropionat/die behandelt. Ab dem 17. Tag erhielt sie außerdem 5 mg Prednisolon. Zusammengefasst ist vor Therapie eine gute Nebennierenrindenfunktion bei intaktem übergeordneten Regelmechanismus zu erkennen. Unter einer relativ geringen Steroiddosis ist eine Suppression der Nebennierenrindenfunktion nicht zu erkennen.

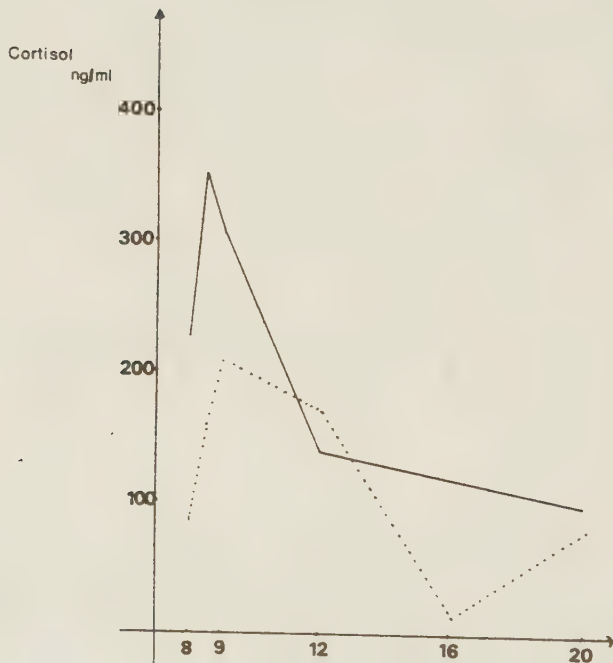


Abb. 13

Cortisolplasmaspiegel (Ordinate) im Tagesprofil (Abzisse)
unter ACTH-Stimulation bei der Patientin M.Sp., 45 Jahre alt.

_____ 1. Tag vor Steroidtherapie.
..... 10. Tag unter Steroidtherapie.

Tab. 10 a

Cortisolplasmaspiegel am 1. und 10. Tag und deren Anstiege 1/2 und 1 Stunde nach Gabe von 25 IE ACTH intramukulär, außerdem Angabe der Steroidtherapie und der bodyplethysmographischen Untersuchungen wie intrathorakales Gasvolumen (IGV), Resistance (Rt) und spezifische Resistance (spez.Rt) als Parameter der obstruktiven Atemwegserkrankung vor und unter Steroidtherapie bei der Patientin M. Sp.

	Cortisol ng/ml			
	vor Therapie		unter Therapie	
	1. Tag	3. Tag	10. Tag	17. Tag
8.00 Uhr	227		88	
8.30 "	252		155	
9.00 "	306		208	
12.00 "	141		170	
16.00 "	10		13	
20.00 "	100		79	

Anstieg nach ACTH-Gabe	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Δ 8.00/8.30	125	55,07			67	76,14		
Δ 8.00/9.00	79	34,8			120	136,36		

Prednisolon	10 mg	7,5 mg
Beclometason-dipropionat	3 x 0,1 mg	3 x 0,1 mg

Rt	11,17	7.45	5,96
IGV (2.680)	5.940	4.980	4.260
Spez. Rt	66.349,8	37.101	25.389,6

Tab. 10 b

Differenz der Cortisolplasmaspiegel im Tagesprofil in % und absolut zwischen denjenigen vom 10. Tag, das heißt unter Steroidtherapie und denen vom 1. Tag des stationären Aufenthaltes, das heißt noch ohne Steroidtherapie bei der Patientin M.Sp.

	1. Tag / 10. Tag	
	abs. / %	
8.00 Uhr	-139	-61,2
8.30 "	-197	-58,3
9.00 "	- 98	-32
12.00 "	29	20,6
16.00 "	3	21

Vor Beginn der Steroidtherapie finden sich normal hohe basale Plasmacortisolspiegel. Die Reaktion der Nebennierenrindenfunktion auf ACTH ist ausreichend. Unter Therapie ist am 10. Tag ein erheblich erniedrigter Nüchternwert gemessen worden. Die Reaktion der Nebennierenrinde auf ACTH ist absolut gesehen gegenüber dem Test vor Beginn der Therapie unverändert, gemessen an den niedrigen Ausgangswerten prozentual jedoch höher.

Die Prednisolongabe wurde von anfänglich 10 mg/die auf 7,5 mg am 10. Tag reduziert. Daneben erhielt die Patientin 0,3 mg Beclometasondipropionat/die.

Zusammengefasst läßt sich unter Therapie eine Störung der Nebennierenrindenfunktion erkennen. Die Plasmacortisolspiegel liegen insgesamt gegenüber denen vom 1. Tag niedriger.

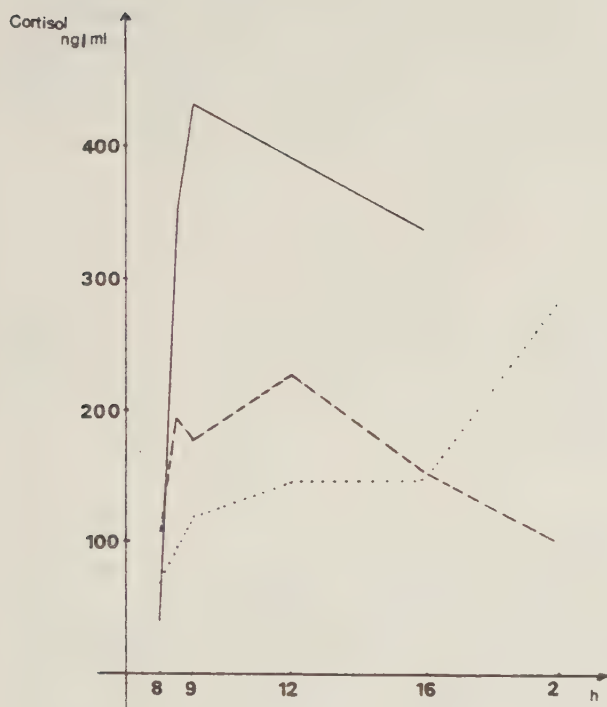


Abb. 14

Cortisolplasmaspiegel (Ordinate) im Tagesprofil (Abzisse)
unter ACTH-Stimulation bei der Patientin H.H., 60 Jahre alt.

- _____ 1. Tag vor Steroidtherapie.
----- 3. Tag unter Steroidtherapie.
..... 10. Tag "

Tab. 11 a

Cortisolplasmaspiegel am 1., 3. und 10. Tag und deren Anstiege 1/2 und 1 Stunde nach Gabe von 25 IE ACTH intramuskulär, außerdem Angabe der Steroidtherapie und der bodyplethysmographischen Untersuchungen wie intrathorakales Gasvolumen (IGV), Resistance (Rt) und spezifische Resistance (spez. Rt) als Parameter der obstruktiven Atemwegserkrankung vor und unter Steroidtherapie bei der Patientin H.H.

	Cortisol ng/ml			
	vor Therapie		unter Therapie	
	1. Tag	3. Tag	10. Tag	17. Tag
8.00 Uhr	45	109	68	
8.30 "	352	193	95	
9.00 "	436	177	117	
12.00 "		228	144	
16.00 "	340	154	146	
20.00 "		103	279	

Anstieg nach ACTH-Gabe	abs.		%		abs.		%		abs.		%	
Δ 8.00/8.30	307	682			84	77,06			27	39,71		
Δ 8.00/9.00	391	868,89			78	62,30			49	72,06		

Prednisolon		10 mg	10 mg
Beclometason-dipropionat		3 x 0,1 mg	3 x 0,1 mg
Rt	8,79	10,26	6,71
IGV (2.594)	1.820	1.810	1.945
Spez. Rt	15.997,8	18.570,6	13.050,95

Tab. 11 b

Differenz der Cortisolplasmaspiegel im Tagesprofil in % und absolut zwischen denjenigen vom 3. und 10. Tag, das heißt unter Steroidtherapie und denen vom 1. Tag des stationären Aufenthaltes, das heißt noch ohne Steroidtherapie bei der Patientin H.H.

	1. Tag / 3. Tag		1. Tag / 10. Tag	
	abs.	%	abs.	%
8.00 Uhr	64	142,22	23	51,11
8.30 "	-159	-45,17	-257	-73,01
9.00 "	-259	-48,84	-319	-66,18
16.00 "	-186	-54,71	-194	-57,06

Frau H.H. fällt innerhalb des Gesamtkollektivs durch sehr niedrige basale Plasmacortisolspiegel am 1. Tag des stationären Aufenthaltes auf. Nach Gabe von ACTH kommt es zu einem Anstieg des Plasmacortisolspiegels auf das 8-fache. Unter Therapie können die basalen Plasmacortisolspiegel angehoben werden. Allerdings ist die Reaktion der Nebennierenrinde auf ACTH in Form einer Cortisolausschüttung gegenüber den Ausgangswerten supprimiert, sowohl absolut gesehen als auch prozentual. Die Resorption des ACTH scheint am 3. und 10. Tag verzögert.

H.H. erhielt 10 mg Prednisolon/die und 0,3 mg Secломатасондипропионат/die.

Zusammengefasst ist unter Corticoidtherapie eine deutliche Suppression der Nebennierenrindenfunktion zu erkennen. Auffällig ist eine schon vor Steroidbeginn zu beobachtende Störung im HT-HVL-NNR-Regelmechanismus im Sinne erniedrigter basaler Cortisolspiegel.

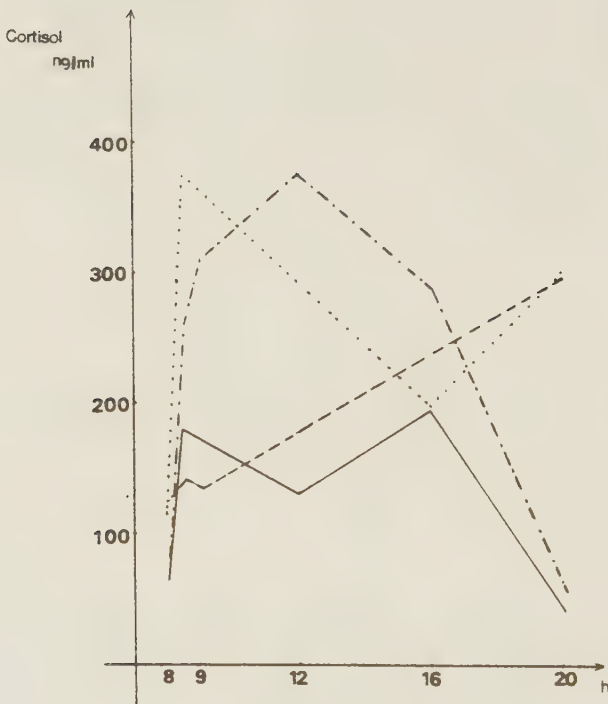


Abb. 15

Cortisolplasmaspiegel (Ordinate) im Tagesprofil (Abzisse)
unter ACTH-Stimulation bei dem Patienten R.W., 37 Jahre alt.

- 1. Tag vor Steroidtherapie.
- 3. Tag unter Steroidtherapie.
- 10. Tag "
- .-.-.- 17. Tag "

Tab. 12 a

Cortisolplasmaspiegel am 1., 3., 10. und 17. Tag und deren Anstiege 1/2 und 1 Stunde nach Gabe von 25 IE ACTH intra-muskulär, außerdem Angabe der Steroidtherapie und der bodyplethysmographischen Untersuchungen wie intrathorakales Gasvolumen (IGV), Resistance (Rt) und spezifische Resistance (spez. Rt) als Parameter der obstruktiven Atemwegserkrankung vor und unter Steroidtherapie bei dem Patienten R.W.

	Cortisol ng/ml			
	vor Therapie		unter Therapie	
	1. Tag	3. Tag	10. Tag	17. Tag
8.00 Uhr	59	125	116	63
8.30 "	180	139	372	249
9.00 "		134		306
12.00 "	138	178		371
16.00 "	193		195	284
20.00 "	42	297	296	54

Anstieg nach ACTH-Gabe	abs. %		abs. %		abs. %		abs. %	
Δ 8.00/8.30	121	205,1	14	11,2	256	220,7	186	295,2
Δ 8.00/9.00	/	/	9	7,2	/	/	243	385,7

Prednisolon	+			
	10 mg		10 mg	7,5 mg
Beclometason-dipropionat	3 x 0,15 mg		3 x 0,15 mg	3 x 0,15 mg
Rt	20,24	15,44	16,32	2,18
IGV (3.423)	5.820	5.080	5.800	4.160

Tab. 12 b

Differenz der Cortisolplasmaspiegel im Tagesprofil in % und absolut zwischen denjenigen vom 3., 10. und 17. Tag, das heißt unter Steroidtherapie und denen vom 1. Tag des stationären Aufenthaltes, das heißt noch ohne Steroidtherapie bei dem Patienten R.W.

	1. Tag/ 3. Tag		1. Tag / 10. Tag		1. Tag/17.Tag	
	abs. / %		abs. / %		abs. / %	
8.00 Uhr	66	111,9	57	96,6	4	6,8
8.30 "	-41	-22,8	192	106,7	69	38,3
12.00 "	40	29			233	168,8
16.00 "			2	1	91	47,2
20.00 "	255	607	254	604,7	12	28,6

Entsprechend den gerade dargestellten Verhältnissen bei der vorhergehenden Patientin läßt sich auch hier vor Beginn der Steroidtherapie ein sehr niedriger basaler Plasmacortisolspiegel bestimmen. Die Reaktion der Nebennierenrinde auf ACTH ist mit einem Anstieg des Plasmacortisolspiegels um das Doppelte gut. Unter Therapie kommt es zu einer annähernden Normalisierung der basalen Plasmacortisolspiegel.

Die Reaktion der Nebennierenrinde auf ACTH ist weiterhin mit einem Anstieg um das 3-fache am 17. Tag ausgezeichnet. Auch bei diesem Patienten ist eine Störung des Regelmechanismus anzunehmen bei primär ungestörter Nebennierenrindenfunktion. Unter Cortisontherapie kommt es zu einer weitgehenden Normalisierung der basalen Plasmacortisolspiegel bei ungestörter Nebennierenrindenfunktion.

Die Steroiddosis wurde anfangs mit 10 mg Prednisolon/die auf 7,5 mg in der 2. Woche reduziert. Außerdem wurden 0,45 mg Beclometasondipropionat/die verabreicht.

Zusammengefasst ergibt sich hier, ebenso wie bei H.H. beschrieben, eine vor Steroidtherapie nachweisbare Störung im HT-HVL-NNR-Regelmechanismus.

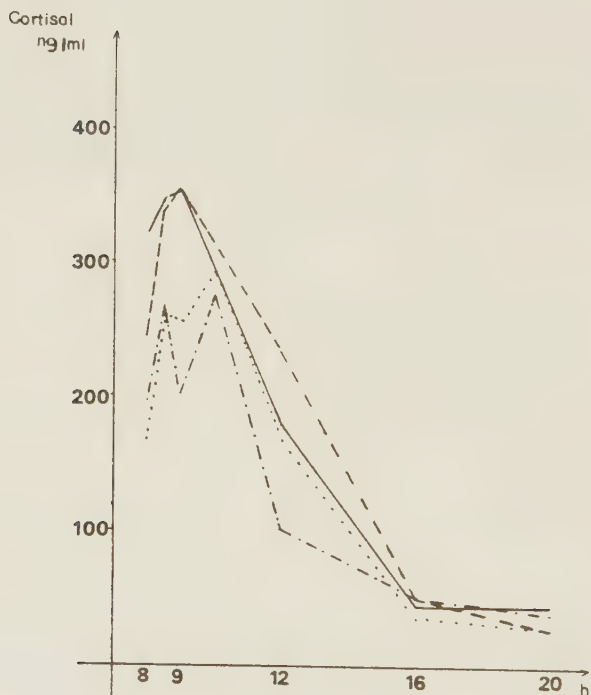


Abb. 16

Cortisolplasmaspiegel (Ordinate) im Tagesprofil (Abzisse) unter ACTH-Stimulation bei dem Patienten G.J., 53 Jahre alt.

- 1. Tag vor Steroidtherapie.
- - - - - 3. Tag unter Steroidtherapie.
- 10. Tag "
- - 17. Tag "

Tab. 13 a

Cortisolplasmaspiegel am 1., 3., 10. und 17. Tag und deren Anstiege 1/2 und 1 Stunde nach Gabe von 25 IE ACTH intra-muskulär, außerdem Angabe der Steroidtherapie und der bodyplethysmographischen Untersuchungen wie intrathorakales Gasvolumen (IGV), Resistance (Rt) und spezifische Resistance (spez. Rt) als Parameter der obstruktiven Atemwegserkrankung vor und unter Steroidtherapie bei dem Patienten G.J.

	Cortisol ng/ml			
	vor	unter		
	Therapie	Therapie		
	1. Tag	3. Tag	10. Tag	17. Tag
8.00 Uhr	322	255	167	197
8.30 "	345	333	260	266
9.00 "	351	352	255	202
12.00 "	178	235	167	101
16.00 "	47	52	36	50
20.00 "	46	30	27	41

Anstieg nach ACTH-Gabe	abs.		abs.		abs.		abs.	
		%		%		%		%
Δ 8.00/8.30	23	7,14	78	30,54	93	55,69	69	35,03
Δ 8.00/9.00	29	9,01	97	38,54	88	52,61	5	2,54

Prednisolon		15 mg		10 mg		10 mg
Beclometason- dipropionat		3 x 0,15 mg		3 x 0,15 mg		3 x 0,15 mg
Rt	11,78	9,6		5,3		3,73
IGV (4.002)	5.740	5.600		4.910		4.700
spez. Rt	67,617 2	52,76		26,82		17,501

Tab. 13 b

Differenz der Cortisolplasmaspiegel im Tagesprofil in % und absolut zwischen denjenigen vom 3., 10. und 17. Tag, das heißt unter Steroidtherapie und denen vom 1. Tag des stationären Aufenthaltes, das heißt noch ohne Steroidtherapie bei dem Patienten G.J.

	1. Tag/ 3.Tag		1. Tag /10.Tag		1.Tag/ 17.Tag	
	abs. / %		abs. / %		abs. / %	
8.00 Uhr	-77	-20,81	-155	-48,14	-125	-38,82
8.30 "	-12	- 3,18	- 85	-24,69	- 79	-22,9
9.00 "	1	0,28	- 96	-27,35	-149	-42,45
12.00 "	57	32,02	- 11	- 6,18	- 77	-43,26
16.00 "	5	10,64	- 11	-23,4	3	0,38
20.00 "	-16	-34,78	- 19	-41,3	-5	10,87

Am 1. Tag des stationären Aufenthaltes fällt ein relativ hoher basaler Plasmacortisolspiegel auf. Die Nebennierenrinde zeigt sich durch ACTH kaum stimulierbar. Unter der Corticoidtherapie normalisieren sich die basalen Plasmacortisolspiegel. Die Nebennierenrinde ist gegenüber dem ACTH-Test vom 1. Tag etwas deutlicher stimulierbar. Die Dosierung des Prednisolons wurde von anfangs 15 mg/die reduziert auf 10 mg/die. Daneben wurde 0,45 mg Beclometason-dipropionat gegeben.

Zusammengefasst ergibt sich eine unter Therapie ungestörte HT-HVL-NNR-Funktion. Die Nebennierenrinde ist unter Therapie durch ACTH besser stimulierbar als vor Therapie.

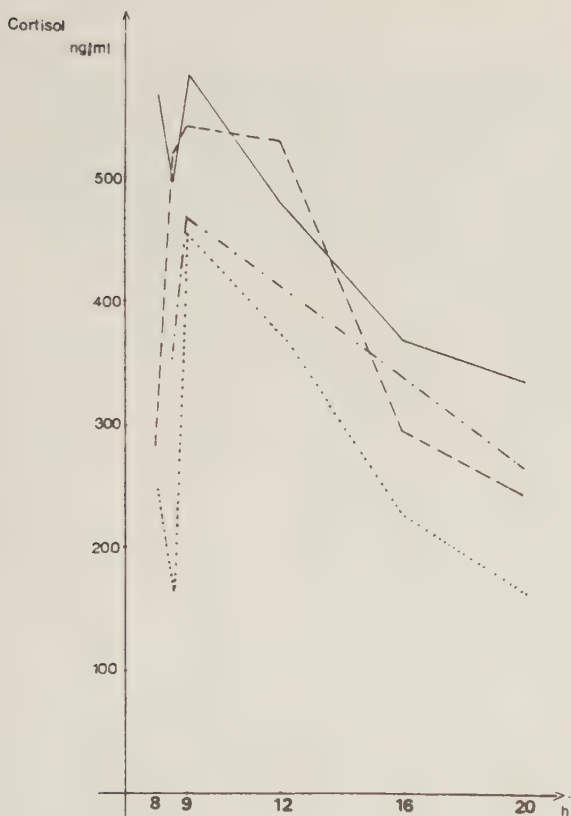


Abb. 17

Cortisolplasmaspiegel (Ordinate) im Tagesprofil (Abzisse) unter ACTH-Stimulation bei dem Patienten H.P., 79 Jahre alt.

- _____ 1. Tag vor Steroidtherapie.
- 3. Tag unter Steroidtherapie.
- 10. Tag "
- .-.-.- 17. Tag "

Tab. 14 a

Cortisolplasmaspiegel am 1., 3., 10. und 17. Tag und deren Anstiege 1/2 und 1 Stunde nach Gabe von 25 IE ACTH intra-muskulär, außerdem Angabe der Steroidtherapie und der bodyplethysmographischen Untersuchungen wie intrathorakales Gasvolumen (IGV), Resistance (Rt) und spezifische Resistance (spez. Rt) als Parameter der obstruktiven Atemwegserkrankung vor und unter Steroidtherapie bei dem Patienten H.P.

	Cortisol ng/ml			
	vor Therapie		unter Therapie	
	1. Tag	3. Tag	10. Tag	17. Tag
8.00 Uhr	571	283	248	354
8.30 "	498	519	164	471
9.00 "	585	544	456	
12.00 "	482	533	374	
16.00 "	371	298	226	
20.00 "	338	244	166	263

Anstieg nach ACTH-Gabe	abs.		abs.		abs.		abs.	
		%		%		%		%
Δ 8.00/8.30	/	/	236	83,30	/	/	117	33,05
Δ 8.00/9.00	14	2,45	261	92,23	208	83,87		

Prednisolon		10 mg	7,5 mg	7,5 mg
Beclometason-dipropionat		3 x 0,1 mg	3 x 0,1 mg	3 x 0,1 mg
Rt	10,37	9,78	8,96	4,08
IGV (4.456)	4.150	4.200	4.220	4.650
Spez. Rt	43.035,5	41.076	37.558	18.972

Tab. 14 b

Differenz der Cortisolplasmaspiegel im Tagesprofil in % und absolut zwischen denjenigen vom 3., 10. und 17. Tag, das heißt unter Steroidtherapie und denen vom 1. Tag des stationären Aufenthaltes, das heißt noch ohne Steroidtherapie bei dem Patienten H.P.

	1. Tag / 3. Tag		1. Tag/ 10. Tag		1.Tag/17. Tag	
	abs. / %		abs. / %		abs. / %	
8.00 Uhr	-288	-50,44	-332	-56,57	-217	-38
8.30 "	21	4,22	-334	-67,07	- 27	-5,42
9.00 "	-41	-7,01	-129	-23,5		
12.00 "	51	8,54	-108	-22,41		
16.00 "	-73	-19,68	-145	-29,11		
20.00 "	-94	-27,81	-172	-50,89	-75	-22,19

Ebenso wie bei dem Patienten G.J. beschrieben, jedoch noch deutlicher dargestellt, ist auch hier vor Beginn der Steroidtherapie ein extrem erhöhter basaler Plasmacortisolspiegel nachweisbar. Eine Reaktion der Nebennierenrinde in Form einer Cortisolausschüttung auf ACTH-Stimulation ist nicht mehr möglich. Unter Therapie kommt es zu einem Absinken der immer noch im oberen Normbereich liegenden basalen Plasmacortisolspiegel. Die Reaktion auf ACTH wird gegenüber dem 1. Tag ohne Therapie deutlich besser.

Die Dosis des Prednisolons wurde von anfangs 10 mg/die auf 7,5 mg/die reduziert. Beclometasondipropionat wurde in einer Menge von 0,3 mg/die verabreicht.

Zusammengefasst wird eine gute Nebennierenrindenfunktion unter Steroidtherapie gefunden, bei anfänglich wegen maximal erhöhter basaler Plasmacortisolspiegel negativem ACTH-Test.

2. Normalkollektiv - Darstellung der Einzelergebnisse

Die nachfolgenden Kurven geben die Cortisolspiegel vor und nach ACTH-Stimulation wieder bei nicht an einer obstruktiven Atemwegserkrankung leidenden Patienten, die zum größten Teil nur einmal und zwar zu Beginn des stationären Aufenthaltes getestet wurden. Lediglich bei 3 Patienten war eine zweimalige Testung möglich.

Wie schon im Versuchskollektiv werden zunächst die Kurven dargestellt, im Anschluß hieran folgen in einer Tabelle aufgelistet die gemessenen Spiegel und die Anstiege des Cortisolplasmaspiegels nach ACTH-Gabe absolut und in %.

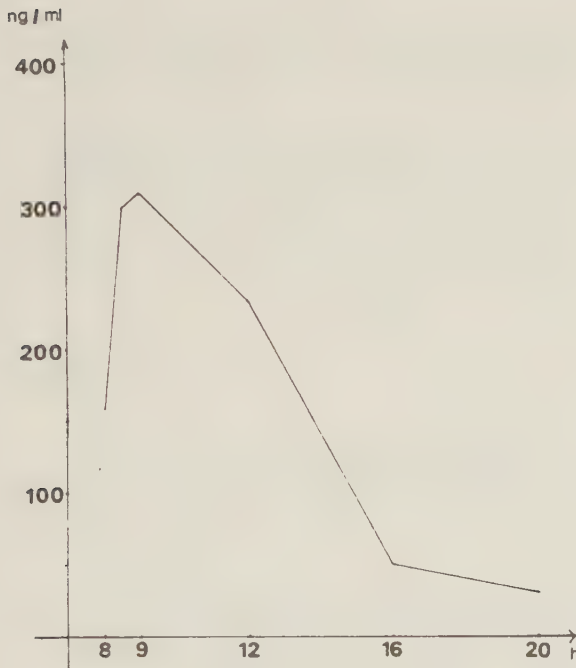


Abb. 18

Cortisolplasmaspiegel (Ordinate) im Tagesprofil (Abzisse) unter ACTH-Stimulation am 1. Tag des stationären Aufenthaltes bei dem Patienten K., 39 Jahre alt.
Aufnahmegrund: febriler Virusinfekt.

Tab. 15 a

Cortisolplasmaspiegel vor (8.00 Uhr) und nach Gabe von 25 IE ACTH intramuskulär bei dem Patienten K.

Uhrzeit	8.00	8.30	9.00	12.00	16.00	20.00
Cortisol ng/ml	159	299	309	235	50	34

Tab. 15 b

Anstieg des Cortisolplasmaspiegels absolut und in % 1/2 und 1 Stunde nach Gabe von 25 IE ACTH bei dem Patienten K.

Cortisol	Δ 8.00/8.30	Δ 8.00/9.00
ng/ml	140	150
%	88,5	94,34

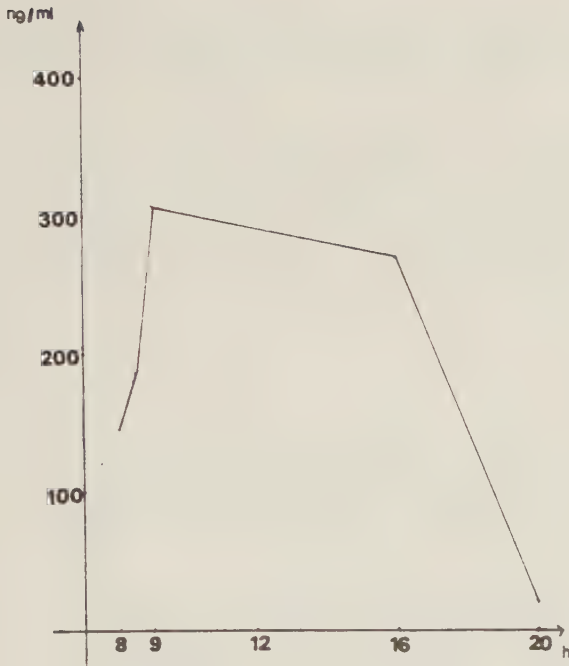


Abb. 19

Cortisolplasmaspiegel (Ordinate) im Tagesprofil (Abzisse) unter ACTH-Stimulation am 1. Tag des stationären Aufenthaltes bei der Patientin Sch., 56 Jahre alt.

Aufnahmegrund: intermittierende Tachyarrhythmia absoluta.

Tab. 16 a

Cortisolplasmaspiegel vor (8.00 Uhr) und nach Gabe von 25 IE ACTH intramuskulär bei der Patientin Sch.

Uhrzeit	8.00	8.30	9.00	12.00	16.00	20.00
Cortisol ng/ml	148	187	309	0	272	24

Tab. 16 b

Anstieg des Cortisolplasmaspiegels absolut und in % 1/2 und 1 Stunde nach Gabe von 25 IE ACTH bei der Patientin Sch.

Cortisol	Δ 8.00/8.30	Δ 8.00/9.00
ng/ml	39	161
%	26,34	108,78

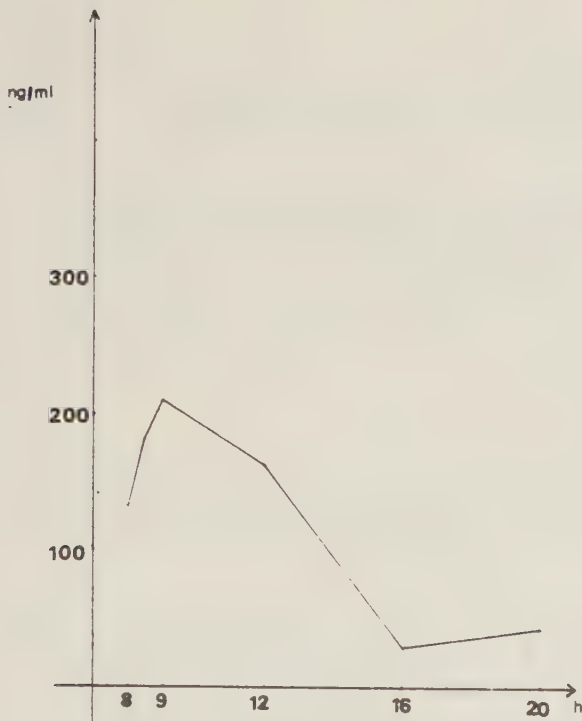


Abb. 20

Cortisolplasmaspiegel (Ordinate) im Tagesprofil (Abzisse) unter ACTH-Stimulation am 1. Tag des stationären Aufenthaltes bei dem Patienten M., 48 Jahre alt.

Aufnahmegrund: Verdacht auf cerebrales Anfallsleiden.

Tab. 17 a

Cortisolplasmaspiegel vor (8.00 Uhr) und nach Gabe von 25 IE ACTH intramuskulär bei dem Patienten M.

Uhrzeit	8.00	8.30	9.00	12.00	16.00	20.00
Cortisol ng/ml	129	179	210	163	30	44

Tab. 17 b

Anstieg des Cortisolplasmaspiegels absolut und in % 1/2 und 1 Stunde nach Gabe von 25 IE ACTH bei dem Patienten M.

Cortisol	Δ 8.00/8.30	Δ 8.00/9.00
ng/ml	50	81
%	38.76	62,79

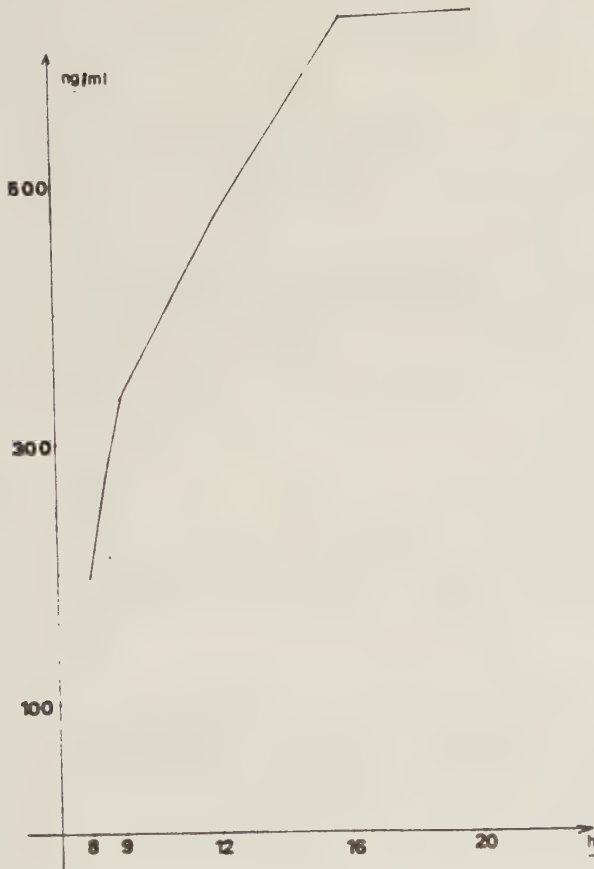


Abb. 21

Cortisolplasmaspiegel (Ordinate) im Tagesprofil (Abzisse) unter ACTH-Stimulation am 1. Tag des stationären Aufenthaltes bei dem Patienten P., 58 Jahre alt.
Aufnahmegrund: cerebro-basilläre Insuffizienz.

Tab. 18 a

Cortisolplasmaspiegel vor (8.00 Uhr) und nach Gabe von 25 IE ACTH intramuskulär bei dem Patienten P.

Uhrzeit	8.00	8.30	9.00	12.00	16.00	20.00
Cortisol ng/ml	198	277	336	472	631	637

Tab. 18 b

Anstieg des Cortisolplasmaspiegels absolut und in % 1/2 und 1 Stunde nach Gabe von 25 IE ACTH bei dem Patienten P.

Cortisol	Δ 8.00/8.30	Δ 8.00/9.00
ng/ml	79	138
%	39,9	69,7

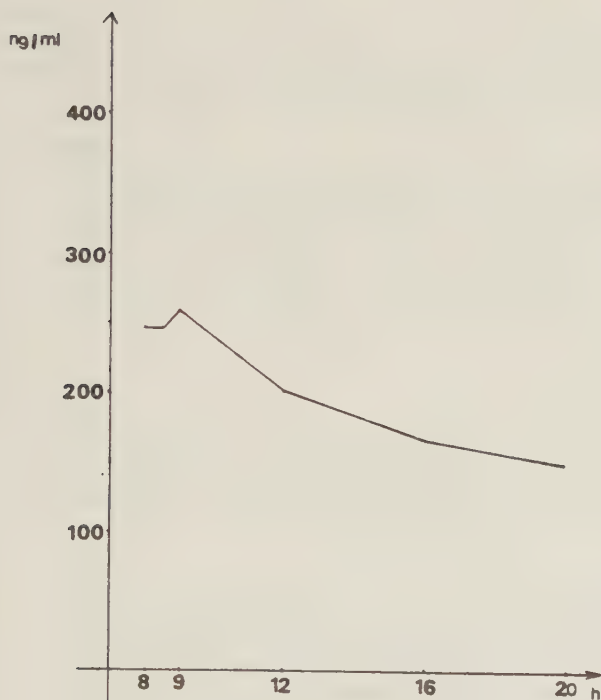


Abb. 22

Cortisolplasmaspiegel (Ordinate) im Tagesprofil (Abzisse) unter ACTH-Stimulation am 1. Tag des stationären Aufenthaltes bei der Patientin St., 61 Jahre alt.

Aufnahmegrund: paroxysmale supraventrikuläre Tachykardien.

Tab. 19 a

Cortisolplasmaspiegel vor (8.00 Uhr) und nach Gabe von 25 IE ACTH intramuskulär bei der Patientin St.

Uhrzeit	8.00	8.30	9.00	12.00	16.00	20.00
Cortisol ng/ml	248	248	259	202	167	150

Tab. 19 b

Anstieg des Cortisolplasmaspiegels absolut und in % 1/2 und 1 Stunde nach Gabe von 25 IE ACTH bei der Patientin St.

Cortisol	Δ 8.00/8,30	Δ 8.00/9.00
ng/ml	0	9
%	0	4,44

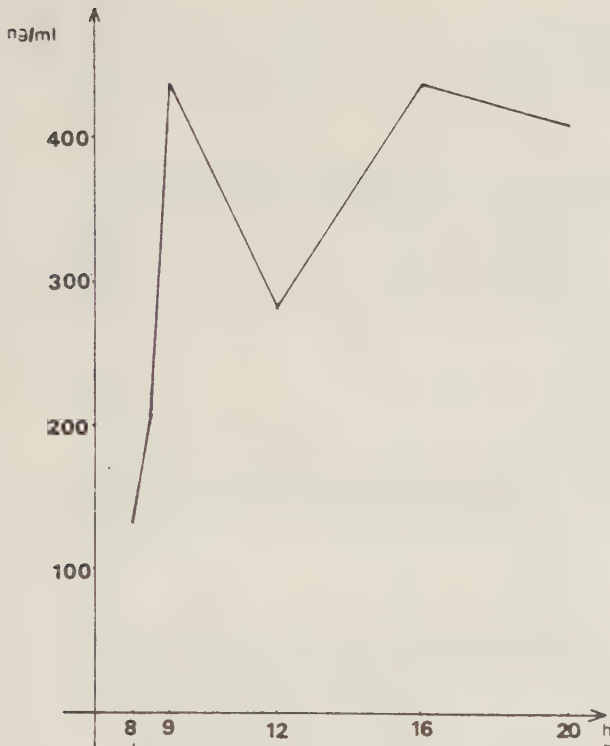


Abb. 23

Cortisolplasmaspiegel (Ordinate) im Tagesprofil (Abzisse) unter ACTH-Stimulation am 1. Tag des stationären Aufenthaltes bei dem Patienten S., 40 Jahre alt.
Aufnahmegrund: Kopfschmerzen

Tab. 20 a

Cortisolplasmaspiegel vor (8.00 Uhr) und nach Gabe von 25 IE ACTH intramuskulär bei dem Patienten S.

Uhrzeit	8.00	8.30	9.00	12.00	16.00	20.00
Cortisol ng/ml	133	208	438	283	440	412

Tab. 20 b

Anstieg des Cortisolplasmaspiegels absolut und in %
1/2 und 1 Stunde nach Gabe von 25 IE ACTH bei dem
Patienten S.

Cortisol	Δ 8.00/8.30	Δ 8.00/9.00
ng/ml	75	305
%	56,39	229,32

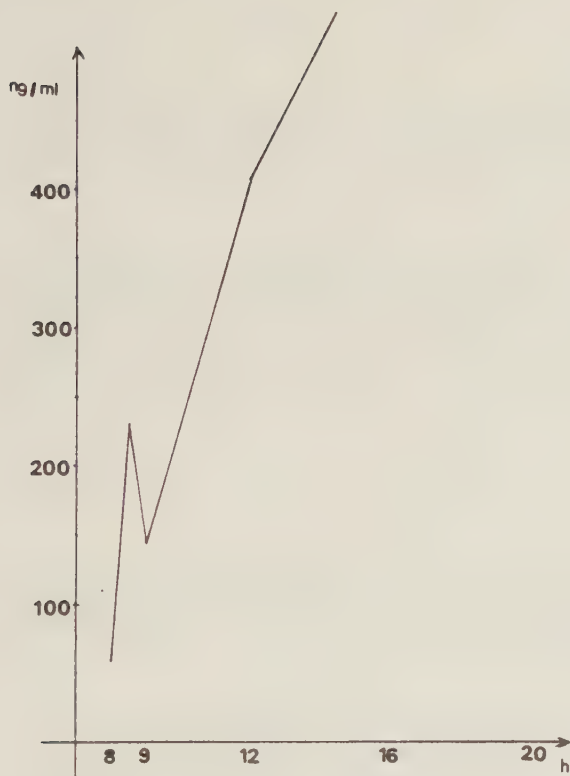


Abb. 24

Cortisolplasmaspiegel (Ordinate) im Tagesprofil (Abzisse) unter ACTH-Stimulation am 1. Tag des stationären Aufenthaltes bei dem Patienten H., 36 Jahre alt.

Aufnahmegrund: orthostatische Beschwerden.

Tab. 21 a

Cortisolplasmaspiegel vor (8.00 Uhr) und nach Gabe von 25 IE ACTH intramuskulär bei dem Patienten H.

Uhrzeit	8.00	8.30	9.00	12.00	16.00	20.00
Cortisol ng/ml	59	230	144	407	640	731

Tab. 21 b

Anstieg des Cortisolplasmaspiegels absolut und in %
1/2 und 1 Stunde nach Gabe von 25 IE ACTH bei dem
Patienten H.

Cortisol	Δ 8.00/8.30	Δ 8.00/9.00
ng/ml	171	85
%	289,83	144,07

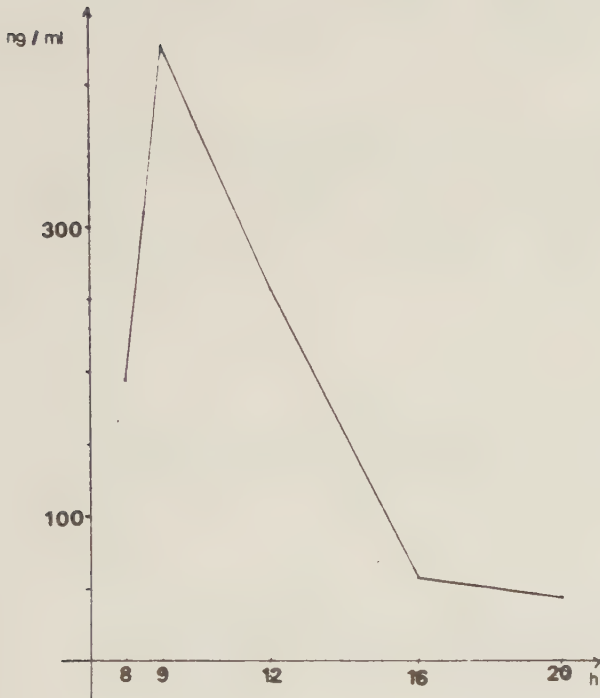


Abb. 25

Cortisolplasmaspiegel (Ordinate) im Tagesprofil (Abzisse) unter ACTH-Stimulation am 1. Tag des stationären Aufenthaltes bei dem Patienten P., 59 Jahre alt.

Aufnahmegrund: unklare Bewusstseinsstrübung.

Tab. 22 a

Cortisolplasmaspiegel vor (8.00 Uhr) und nach Gabe von 25 IE ACTH intramuskulär bei dem Patienten P.

Uhrzeit	8.00	8.30	9.00	12.00	16.00	20.00
Cortisol ng/ml	216	417	387	229	38	47

Tab. 22 b

Anstieg des Cortisolplasmaspiegels absolut und in % 1/2 und 1 Stunde nach Gabe von 25 IE ACTH bei dem Patienten P.

Cortisol	Δ 8.00/8.30	Δ 8.00/9.00
ng/ml	201	171
%	93,06	79,17

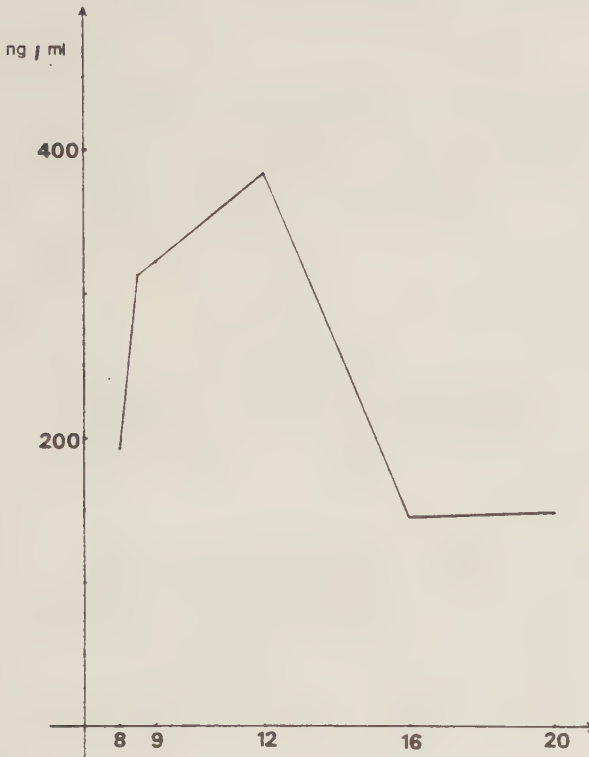


Abb. 26

Cortisolplasmaspiegel (Ordinate) im Tagesprofil (Abzisse) unter ACTH-Stimulation am 1. Tag des stationären Aufenthaltes bei dem Patienten CH., 74 Jahre alt.

Aufnahmegrund: vertebro-basiläre Insuffizienz.

Tab. 23 a

Cortisolplasmaspiegel vor (8.00 Uhr) und nach Gabe von 25 IE ACTH intramuskulär bei dem Patienten Ch.

Uhrzeit	8.00	8.30	9.00	12.00	16.00	20.00
Cortisol ng/ml	192	313	322	384	145	148

Tab. 23 b

Anstieg des Cortisolplasmaspiegels absolut und in % 1/2 und 1 Stunde nach Gabe von 25 IE ACTH bei dem Patienten Ch.

Cortisol	Δ 8.00/8.30	Δ 8.00/9.00
ng/ml	121	130
%	63,02	67,71

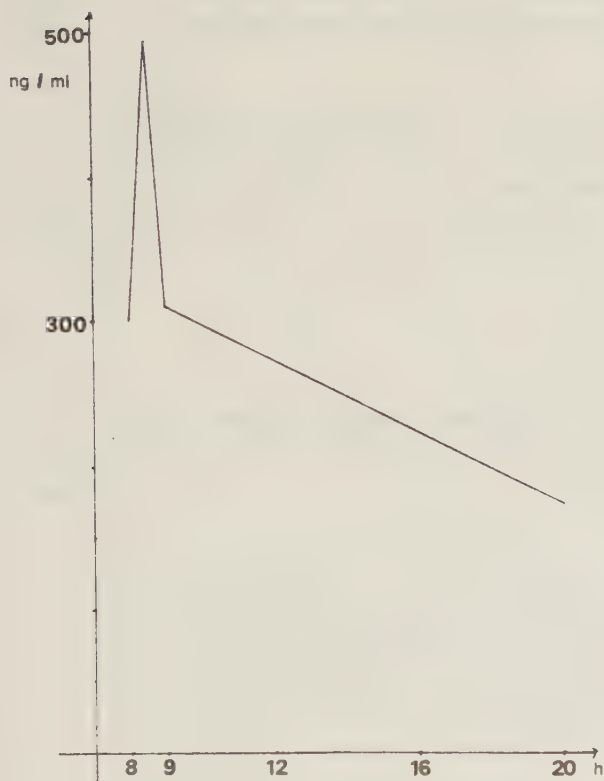


Abb. 27

Cortisolplasmaspiegel (Ordinate) im Tagesprofil (Abzisse) unter ACTH-Stimulation am 1. Tag des stationären Aufenthaltes bei dem Patienten G., 57 Jahre alt.

Aufnahmegrund: unklare Synkope.

Tab. 24 a

Cortisolplasmaspiegel vor (8.00 Uhr) und nach Gabe von 25 IE ACTH intramuskulär bei dem Patienten G.

Uhrzeit	8.00	8.30	9.00	12.00	16.00	20.00
Cortisol ng/ml	300	493	311	/	/	173

Tab. 24 b

Anstieg des Cortisolplasmaspiegels absolut und in % 1/2 und 1 Stunde nach Gabe von 25 IE ACTH bei dem Patienten G.

Cortisol	Δ 8.00/8.30	Δ 8.00/9.00
ng/ml	193	11
%	64,33	3,67

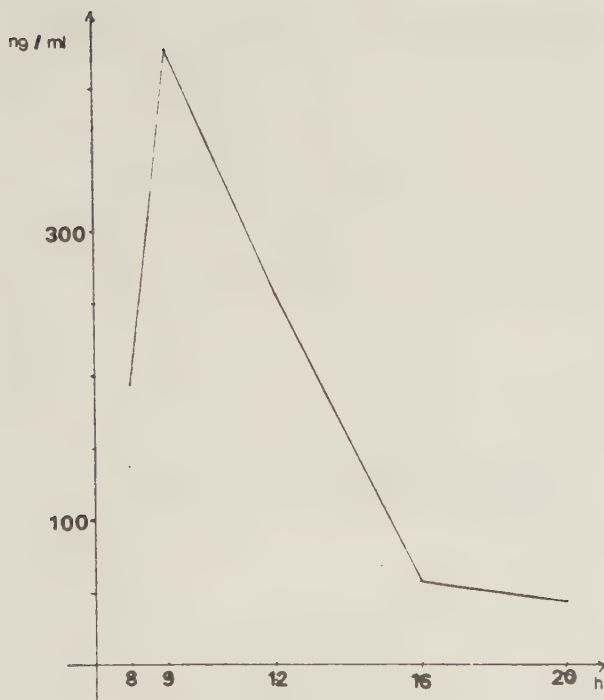


Abb. 28

Cortisolplasmaspiegel (Ordinate) im Tagesprofil (Abzisse) unter ACTH-Stimulation am 1. Tag des stationären Aufenthaltes bei dem Patienten B., 56 Jahre alt.
Aufnahmegrund: rheumatoide Beschwerden.

Tab. 25 a

Cortisolplasmaspiegel vor (8.00 Uhr) und nach Gabe von 25 IE ACTH intramuskulär bei dem Patienten B.

Uhrzeit	8.00	8.30	9.00	12.00	16.00	20.00
Cortisol ng/ml	192	309	426	257	58	42

Tab. 25 b

Anstieg des Cortisolplasmaspiegels absolut und in % 1/2 und 1 Stunde nach Gabe von 25 IE ACTH bei dem Patienten B.

Cortisol	Δ 8.00/8.30	Δ 8.00/9.00
ng/ml	117	234
%	60.94	121.88

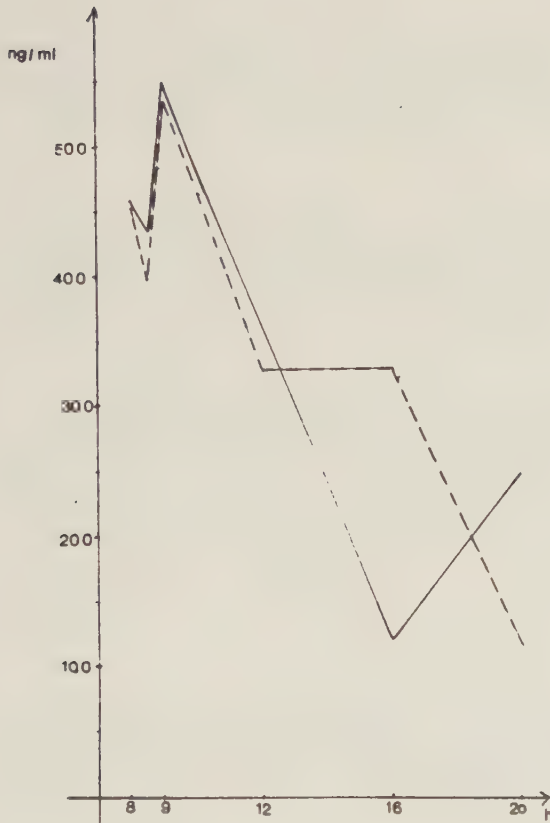


Abb. 29

Cortisolplasmaspiegel (Ordinate) im Tagesprofil (Abzisse) unter ACTH-Stimulation am 1. und 10. Tag des stationären Aufenthaltes bei dem Patienten V., 91 Jahre alt.
Aufnahmegrund: apoplektischer Insult

_____ 1. Tag des stat. Aufenthaltes
-----10. Tag "

Tab 26 a

Cortisolplasmaspiegel vor (8.00 Uhr) und nach Gabe von 25 IE ACTH intramuskulär bei der Patientin V., 92 Jahre alt, am 1. und 10. Tag des stationären Aufenthaltes.

1. Tag

Uhrzeit	8.00	8.30	9.00	12.00	16.00	20.00
Cortisol ng/ml	457	435	549	350	123	250

10. Tag

Uhrzeit	8.00	8.30	9.00	12.00	16.00	20.00
Cortisol ng/ml	452	397	534	328	330	119

Tab.26 b

Anstieg der Cortisolplasmaspiegel 1/2 und 1 Stunde nach Gabe von 25 IE ACTH am 1. und 10. Tag des stationären Aufenthaltes der Patientin V.

1. Tag

Cortisol	Δ 8.00/8.30	Δ 8.00/9.00
ng/ml	0	92
%	0	20,13

10. Tag

Cortisol	Δ 8.00/8.30	Δ 8.00/9.00
ng/ml	0	82
%	0	18,14

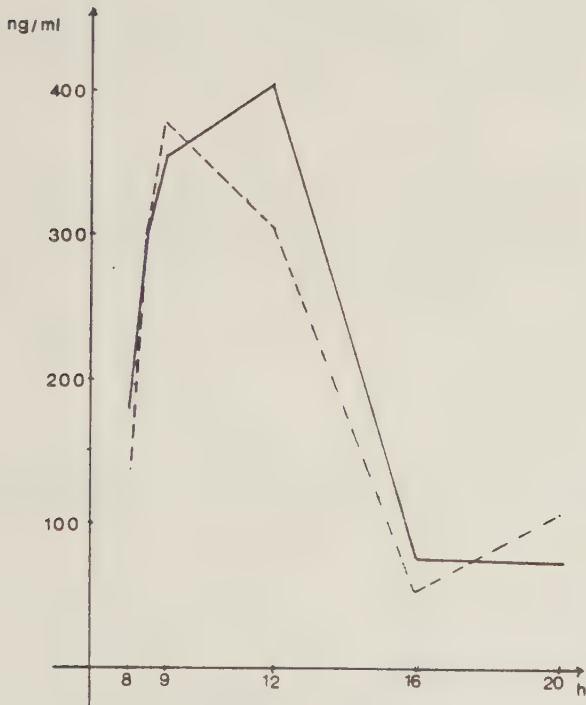


Abb. 30

Cortisolplasmaspiegel (Ordinate) im Tagesprofil (Abzisse) unter ACTH-Stimulation am 1. und 10. Tag des stationären Aufenthaltes bei der Patientin R., 37 Jahre alt.

Aufnahmegrund: unklare Synkope

———— 1. Tag des stat. Aufenthaltes
----- 10. Tag "

ab. 27 8

Cortisolplasmaspiegel vor (8,00 Uhr) und nach Gabe von 25 IE ACTH intramuskulär bei der Patientin R., 37 Jahre alt, am 1. und 10. Tag des stationären Aufenthaltes.

1. Tag

Uhrzeit	8.00	8.30	9.00	12.00	16.00	20.00
Cortisol ng/ml	170	200	355	200	76	72

10. Tag

Uhrzeit	8.00	8.30	9.00	12.00	16.00	20.00
Cortisol ng/ml	138	300	377	300	50	107

Tab. 27 8

Anstieg des Cortisolplasmaspiegels 1/2 und 1 Stunde nach Gabe von 25 IE ACTH am 1. und 10. Tag des stat. Aufenthaltes bei der Patientin R.

1. Tag

Cortisol	8.00/8.30	8.00/9.00
ng/ml	120	176
%	67,00	98,32

10. Tag

Cortisol	8.00/8.30	8.00/9.00
ng/ml	168	230
%	121,7	173,10

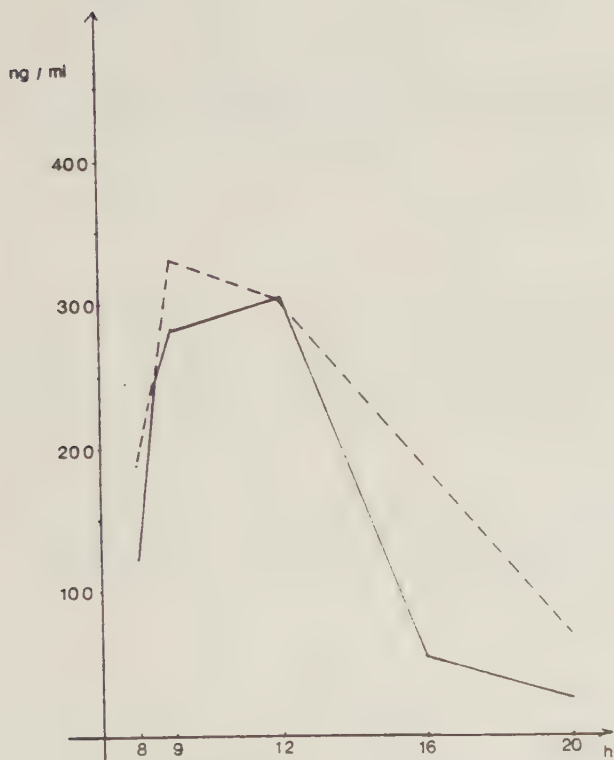


Abb. 31

Cortisolplasmaspiegel (Ordinate) im Tagesprofil (Abzisse) unter ACTH-Stimulation am 1. und 10. Tag des stat. Aufenthaltes bei dem Patienten N., 46 Jahre alt.

Aufnahmegrund: Verdacht auf Polyneuropathie, Depressionen.

———— 1. Tag des stat. Aufenthaltes
----- 10. Tag "

Tab. 28 a

Cortisolplasmaspiegel vor (8.00 Uhr) und nach Gabe von 25 IE ACTH intramuskulär bei dem Patienten N., 46 Jahre alt, am 1. und 10. Tag des stat. Aufenthaltes.

1. Tag

Uhrzeit	8.00	8.30	9.00	12.00	16.00	20.00
Cortisol ng/ml	119	245	286	308	56	26

10. Tag

Uhrzeit	8.00	8.30	9.00	12.00	16.00	20.00
Cortisol ng/ml	185	249	333	304	/	73

Tab. 28 b

Anstieg des Cortisolplasmaspiegels 1/2 und 1 Stunde nach Gabe von 25 IE ACTH am 1. und 10. Tag des stat. Aufenthaltes bei dem Patienten N.

1. Tag

Cortisol	Δ 8.00/8.30	Δ 8.00/9.00
ng/ml	126	167
%	105,88	140

10. Tag

Cortisol	Δ 8.00/8.30	Δ 8.00/9.00
ng/ml	64	148
%	34,59	80

3. Gegenüberstellung Versuchskollektiv - Normalkollektiv

Der in nachfolgenden Tabellen dargestellte Vergleich soll klären, ob die an einer chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankung leidenden Patienten schon primär, daß heißt ohne daß sie bisher eine Steroidtherapie erhalten haben, eine pathologische Nebennierenrindenfunktion aufweisen verglichen mit weder endokrinologisch noch atemwegserkrankten Patienten, die jedoch dem gleichen Streß des Krankenhausaufenthaltes ausgesetzt waren.

Tab. 29

Mittelwerte der basalen Cortisolplasmaspiegel (8.00 Uhr) und deren Anstiege 1/2 und 1 Stunde nach Gabe von 25 IE ACTH intramuskulär am 1. Tag des stationären Aufenthaltes bei Patienten mit obstruktiver Atemwegserkrankung und solchen (Normalpersonen) mit anderen Diagnosen.

($\bar{X}$ = Mittelwert; S = Standardabweichung)

Cortisolspiegel ng/ml		Patienten 1. Tag n = 14	Normalpersonen 1. Tag n = 14
8.00	$\bar{x}$	206,33	194,93
	s	126,35	95,75
Δ 8.00/8.30	$\bar{x}$	138,07	102,29
	s	110,18	64,75
Δ 8.00/9.00	$\bar{x}$	158	136,43
	s	127,54	79,48

Die Cortisolspiegel, vor ACTH-Gabe um 8.00 Uhr morgens entnommen, liegen bei den Patienten nur geringfügig höher als beim Normalkollektiv. Bei beiden Gruppen sind sie im Normbereich zu finden. Bei den Normalpersonen findet sich jedoch eine deutlich geringere Standardabweichung als beim Versuchskollektiv. Noch deutlicher wird dies bei der Prüfung der Nebennierenrindenfunktion. Die obstruktiv Atemwegserkrankten zeigen zwar im Mittel sowohl 1/2 als auch 1 Stunde nach ACTH-Gabe einen stärkeren Anstieg des Plasmacortisolspiegels, die Standardabweichung wird jedoch für die erkrankten Personen erheblich höher berechnet als bei den sogenannten Normalpersonen.

Am 3. Tag des stationären Aufenthaltes, dem 2. Tag unter Steroidtherapie wurden nur die Versuchspersonen getestet.

Aus Tabelle 30 geht hervor, daß die Ausgangsspiegel unter Therapie zwar höher sind, die Standardabweichung aber noch größer ist, als am 1. Tag. Die Anstiege nach ACTH-Gabe werden etwas niedriger bestimmt als am 1. Tag, bei allerdings geringerer Schwankungsbreite.

Tab. 30

Mittelwerte der basalen Cortisolplasmaspiegel (8.00 Uhr) und deren Anstiege 1/2 und 1 Stunde nach Gabe von 25 IE ACTH intramuskulär bei Patienten mit obstruktiver Atemwegserkrankung am 3. Tag des stat. Aufenthaltes.

($\bar{X}$ = Mittelwert; S = Standardabweichung)

Cortisolspiegel ng/ml		Patienten n = 12
		3. Tag
8.00	$\bar{x}$	283,42
	s	185,20
△ 8.00/8.30	$\bar{x}$	119,27
	s	66,56
△ 8.00/9.00	$\bar{x}$	131,09
	s	65,86

Am 10. Tag des stationären Aufenthaltes werden aus der Gruppe des Normalkollektivs drei Patienten zum 2. Mal getestet. Die Ergebnisse werden in Tabelle 31 denen des Versuchskollektivs gegenüber gestellt.

Tab. 31

Mittelwerte der basalen Cortisolplasmaspiegel (8.00 Uhr) und deren Anstiege 1/2 und 1 Stunde nach Gabe von 25 IE ACTH intramuskulär bei Patienten mit obstruktiver Atemwegserkrankung und solchen (Normalpersonen) mit anderen Diagnosen am 10. Tag des stationären Aufenthaltes.

($\bar{x}$ = Mittelwert; S = Standardabweichung)

Cortisolspiegel ng/ml		Patienten 10. Tag n = 9	Normalpersonen 10. Tag n = 3
8.00	$\bar{x}$	130,08	258,33
	s	79,59	109,36
Δ 8.00/8.30	$\bar{x}$	87,50	107,07
	s	75,16	53,97
Δ 8.00/9.00	$\bar{x}$	131	159,33
	s	60,57	74,65

Die basalen Plasmacortisolspiegel werden am 10. Tage gegenüber dem 1. Tag im Mittel um ca. 70 ng/ml im Kollektiv der obstruktiven Atemwegserkrankten niedriger gemessen, wobei die Standardabweichung deutlich kleiner geworden ist. Die basalen Plasmacortisolspiegel der Normalpersonen werden am 10. Tag um ca. 60 ng/ml höher als am 1. Tag bestimmt. Die Reaktion der Nebennierenrinde auf ACTH ist bei den Normalpersonen praktisch unverändert nachweisbar, im Versuchskollektiv zeigt sich, wie bereits am 3. Tag des stationären Aufenthaltes angedeutet, eine weiterhin rückläufige Tendenz, d.h. eine zunehmende Suppression der Nebennierenrindenfunktion.

Tabelle 32 gibt die Ergebnisse für das Versuchskollektiv am 17. Tag an. Die basalen Plasmacortisolspiegel sind gegenüber dem 10. Tag im Mittel wieder angestiegen, die Nebennierenrindenfunktion findet sich unverändert gegenüber dem 10. Tag.

Tab. 32

Mittelwerte der basalen Plasmacortisolspiegel (8.00 Uhr) und deren Anstiege 1/2 und 1 Stunde nach Gabe von 25 IE ACTH intramuskulär bei Patienten mit obstruktiver Atemwegserkrankung am 17. Tag des stationären Aufenthaltes.

($\bar{x}$ = Mittelwert; S = Standardabweichung)

Cortisolspiegel ng/ml		Versuchspersonen n = 9
		17. Tag
8.00	$\bar{x}$	175,33
	s	100,10
△ 8.00/8.30	$\bar{x}$	187,00
	s	57,77
△ 8.00/9.00	$\bar{x}$	127,29
	s	104,75

Abbildung 32 stellt noch einmal einen Vergleich zwischen dem Versuchs- und Normalkollektiv am 1. und 10. Tag des stationären Aufenthaltes dar.

Nachdem am 1. Tag die Kurven beider Kollektive eng beieinander liegen, ist es am 10. Tag unter Therapie zu einer deutlichen Verschiebung gekommen. Beim Versuchskollektiv liegt das Niveau der Cortisolspiegel deutlich unter dem des Aufnahmetages.

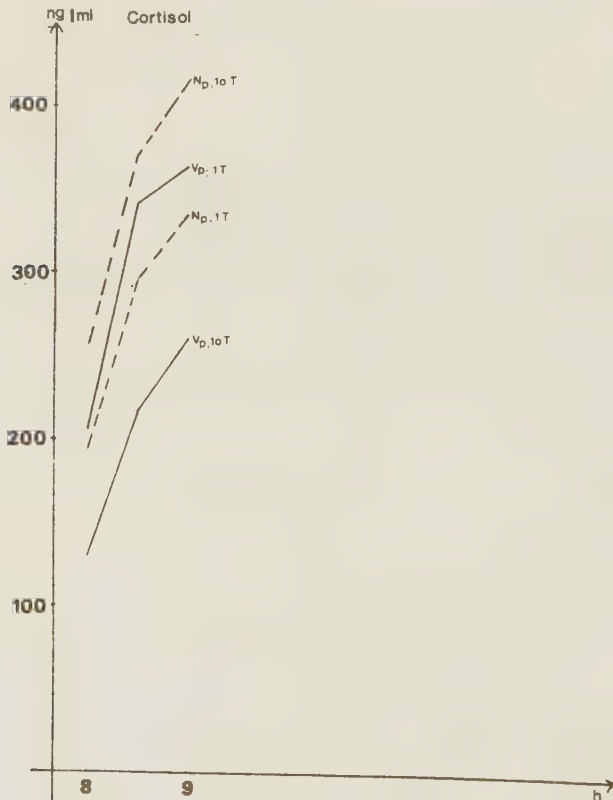


Abb. 32

Vergleich der Reaktion auf ACTH zwischen Normalpersonen (NP) und Patienten (VP) mit obstruktiver Atemwegserkrankung Vor (1. Tag des stat. Aufenthaltes = 1. T.) und unter Steroidtherapie (10. Tag des stat. Aufenthaltes = 10. T.)

IV. D i s k u s s i o n

Der Wirkungsmechanismus der Corticosteroide in der Behandlung der obstruktiven Atemwegserkrankung ist noch nicht hinreichend geklärt.

Es wird diskutiert, daß Corticosteroide ein Abschwellen des Bronchialwandödems bewirken und zu einer Verminderung der Schleimproduktion führen (FERLINZ, 1974).

Gesichert ist, daß Glucocorticoide den Übertritt von Zellen und Flüssigkeit aus dem intra- in den extravasalen Raum verhindern.

Dieses ist evtl. auf den zu beobachtenden vasokonstriktorischen Effekt zurückzuführen. Es wurde vermutet, daß dieser Wirkung ein Antagonismus gegenüber vasoaktiven Substanzen, wie es das Histamin darstellt, zugrunde liegt.

(WYMAN, et al, 1954; SCHAYER, 1963).

Unsicher bleibt es, ob dieser postulierte "Histaminantagonismus" eine wesentliche Rolle in der entzündungshemmenden Wirkung der Glucocorticoide spielt (FAUCI, 1979).

Die Wirksamkeit der Glucocorticoide bzw. ihre molekulare Aktivität in der allergischen Reaktion, z.B. dem allergisch bedingten Asthma-Anfall ist ebenfalls noch unklar.

Es ist gesichert, daß cyclisches AMP die antigenstimulierte Sekretion von Histamin hemmt (MONGAR et al, 1979).

Andererseits wird eine Interaktion zwischen Steroiden und cyclischem AMP durchaus für möglich gehalten (GRANNER, 1979).

Die Wirkweise der Glucocorticoide im Kohlenhydratstoffwechsel bei Vertebraten ist der des cyclischen AMP bei Bakterien ähnlich. Einen Beweis für ein Zusammenspiel zwischen beiden Substanzen existiert bisher nicht. Es ist jedoch denkbar, und in vitro bereits bewiesen, daß Steroide die intrazelluläre Konzentration des cyclischen AMP beeinflussen. Dies ist in vitro über eine Hemmung der Phosphodiesterase-Aktivität erreichbar (PAUWELS, 1979).

Daneben wird diskutiert, daß eine Beeinflussung der intrazellulären Calciumkonzentration durch Steroide zu einer Regulation des cyclischen AMP führt (RASMUSSEN et al). Auch eine Interaktion zwischen Steroiden und cyclischem AMP über ein steroidabhängiges Zwischenprodukt wird als Möglichkeit angenommen (GRANNER, 1979).

Nachdem bisher die pharmakologische Wirksamkeit der Glucocorticoide in der Behandlung der obstruktiven Atemwegserkrankung Gegenstand der Diskussion war, soll jetzt zu der von HOLLER aufgestellten Hypothese Stellung genommen werden, daß die obstruktive Atemwegserkrankung lediglich Ausdruck bzw. Symptom einer Nebennierenrindeninsuffizienz sei (HOLLER, 1956, 1960, 1961). Da hier ursächlich ein Corticoidmangel angenommen wird, wird die Steroidtherapie in der Behandlung der obstruktiven Atemwegserkrankung als reine Substitutionstherapie verstanden.

1971 wird der gerade dargestellten Hypothese in einer Arbeit über Plasmacortisolspiegel bei Asthma bronchiale und chronisch spastischer Emphysebronchitis widersprochen (HOFFMANN et al, 1971).

Da sowohl vor als auch nach einem akuten Asthmaanfall normale Plasmacortisolspiegel zwischen 15,8 und 6,1 ng pro 100 ml gefunden wurden, im akuten Anfall jedoch eine deutlich erhöhte Cortisolsekretion gemessen werden konnte, wurde gefolgert, daß die Nebenniere bei Patienten mit einer chronischen obstruktiven Atemwegserkrankung durchaus adäquate Reaktionen auf Streß in Form einer vermehrten Cortisolreaktion zeigt.

Der Asthmaanfall ist demnach nicht auf eine Nebennierenrindeninsuffizienz zurückzuführen, sondern hat im Gegenteil eine vermehrte Nebennierenaktivität zur Folge.

Es bleibt allerdings die Frage offen, ob bei Patienten, die an einem obstruktiven Atemwegssyndrom leiden, ein erhöhter Bedarf an Corticoiden besteht. Ein relativer Corticoidmangel würde in diesem Falle die gute Wirksamkeit der Steroide in der Therapie der obstruktiven Atemwegserkrankung erklären.

Übereinstimmend mit den von HOFFMANN publizierten Ergebnissen fanden wir bei 14 Patienten mit obstruktivem Atemwegssyndrom, die bisher noch nie mit Steroiden behandelt worden waren, in der Mehrzahl der Fälle normale Basisspiegel.

2 Patienten wiesen allerdings sehr niedrige basale Plasmacortisolspiegel auf. Beide Patienten fielen im Gesamtkollektiv durch eine sehr hohe spezifische Resistance auf, die doppelt so hoch lag wie die höchsten Werte der übrigen 12 Patienten. Die Reaktion der Nebenniere auf ACTH war hingegen mit einem Anstieg auf das zwei- bis sechsfache gegenüber dem Ausgangswert durchaus zufriedenstellend. Die isolierte Betrachtung dieser beiden Krankheitsfälle könnte die Vermutung nahelegen, daß hier eine inadäquate Anpassung der Nebenniere an belastende Situation vorliegt. Es muß offen bleiben, ob in bestimmten Fällen eine inadäquate Stimulation durch die übergeordneten Systeme vorliegt, oder eine Störung der neben dem HT-HVL-NNR-System bestehenden neuralen Regulation vorhanden ist.

Der positive Ausfall des ACTH-Tests widerlegt die Annahme einer Nebennierenrindenschädigung.

Bei 2 weiteren Patienten wurde ein extrem hoher morgendlicher basaler Plasmacortisolspiegel gemessen. Eine weitere Cortisolsekretion konnte hier durch ACTH-Gabe nicht stimuliert werden. Beide Patienten hoben sich weder von der Symptomatik noch dem Schweregrad der Erkrankung aus dem Gesamtkollektiv heraus.

Die Betrachtung dieser beiden Krankheitsfälle legt den Schluß nahe, daß hier ein erhöhter Corticoidbedarf besteht, dem die Nebenniere mit ihrer Cortisolproduktion nicht mehr gerecht werden kann. Die alleinige Berücksichtigung dieser beiden Fälle könnte die Hypothese eines relativen Corticoidmangels stützen.

Dagegen sprechen jedoch die Ergebnisse, die bei den übrigen 10 Testpersonen ermittelt werden konnten.

Die morgendlichen basalen Plasmacortisolspiegel unterschieden sich im Versuchskollektiv im Mittel nur un-

wesentlich von denen eines gleichstarken Normalkollektivs. Die ACTH-Teste fielen durchweg positiv aus, allerdings war der Cortisolanstieg in der Gruppe der atemwegserkrankten Patienten im Mittel quantitativ deutlicher erkennbar als im Normalkollektiv. Der gebildete Mittelwert zeigte allerdings eine wesentlich höhere Standardabweichung als im Normalkollektiv, so daß fraglich bleibt, ob diese Beobachtung als Hinweis auf eine unterschiedliche Nebennierenaktivität bei Patienten mit obstruktivem Atemwegssyndrom gewertet werden kann.

Die Problematik der Corticoidtherapie, insbesondere die steroidinduzierte Nebennierenrindenunterfunktion ist in zahlreichen Arbeiten untersucht worden (RETIENNE et al, 1966; CERESA et al, 1969; HOCHHEUSER et al, 1969, BETHGE, 1970; SCHAUMANN et al, 1972; ZURBRÜGGE et al, 1974, NISHIDA et al, 1976; MORIMOTO et al, 1977; DOWNIE et al, 1978; ELLUL-MICALEFF et al, 1978; HARDINGS et al, 1978; CHRIST, 1979; MISKOVITS et al, 1979; SPIEGEL et al, 1979; MÖLLMANN et al, 1980).

Nach einer Auswertung der bis dahin vorliegenden Publikationen berichtet BETHGE 1970 zusammenfassend, daß Dosen von mehr als 15 mg Prednisolon pro Tag, über einen längeren Zeitraum als 4-5 Monate verordnet, in 40 % der Fälle zu einer Nebennierenrindenatrophie führen.

MISKOVITS testete 1979 Patienten, die an einer chronisch obstruktiven Atemwegserkrankung litten und mit Cloprednol behandelt wurden. Das relativ neue synthetische Glucocorticoid wurde in einer einmaligen morgendlichen Dosis, die 19,6 mg Prednisolon entsprach, oral verabreicht. Es konnte gezeigt werden, daß der Regelkreis Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinde, gemessen an den morgendlichen basalen Plasmacortisolspiegeln, über einen Zeitraum von sechs Monaten keine signifikante Änderung erfuhr, die mittels ACTH-Test kontrollierte Funktion der Nebennierenrinde nach drei und mehr noch nach sechs Monaten jedoch deutlich supprimiert war.

Unsere Untersuchungen ergaben, daß die morgendlichen Plasmacortisolspiegel nach neuntägiger Steroidtherapie, wobei zwischen 5 und 15 mg Prednisolon pro Tag und 6 bis 9 Hüben Beclometasondipropionat als Dosieraerosol gegeben wurden, gegenüber den Bestimmungen vor der Cortisoltherapie deutlich abfielen, jedoch weiterhin im Normbereich lagen. Diese Ergebnisse stimmen nicht mit denen von MISKOVITS überein.

Eine Ausnahme bilden die bereits weiter oben gesondert beschriebenen Patienten. Die Versuchspersonen mit sehr niedrigen Basalwerten zeigten unter Therapie einen Trend zur Normalisierung.

Bei den Patienten, die bei der Aufnahme in die Klinik extrem hohe basale Plasmacortisolspiegel aufwiesen, fanden sich schon am zweiten Tag der Steroidtherapie normal hohe basale Spiegel. Die Reaktion der Nebennierenrinde auf ACTH war jetzt befriedigend, so daß die Möglichkeit eines relativen Glucocorticoidmangels diskutiert werden könnte.

Andererseits scheint es durchaus plausibel, daß die hohen basalen Plasmacortisolspiegel auf die durch den Asthmaanfall und die Klinikeinweisung ausgelöste Stresssituation zurückzuführen sind. Nachdem es unter der Steroidtherapie zu einer Besserung der Symptomatik und des Befindens der Patienten gekommen war, sinken die Plasmacortisolspiegel ab.

Ebenso wie MISKOVITS, der allerdings einen längeren Zeitraum überblickte, konnten wir eine quantitativ geringere Reaktion der Nebennierenrinde auf ACTH im Versuchskollektiv nachweisen.

Ein Vergleich am 10. Tag des Klinikaufenthaltes mit einem allerdings nur kleinen Normalkollektiv zeigte, daß die Reagibilität der Nebennierenrinde auf ACTH bei nicht an einer obstruktiven Atemwegserkrankung leidenden Patienten unverändert ist.

Anderes finden wir für die Gruppe der atemwegserkrankten Patienten. Am 10. und 17. Tag des stationären Aufenthaltes, also dem 9. und 16. Tag unter Therapie mit Corticosteroiden

steigt der Plasmacortisolspiegel eine 1/2 Stunde nach ACTH-Provokation im Mittel nur noch um ca. 90 ng/ml an, nach 1 Stunde um ca. 130 ng/ml am 10. Tag, bzw. um 100 ng/ml am 17. Tag. Diese Beobachtung muß als Beweis einer bereits nach 9 Tagen vorliegenden Suppression der Nebennierenrindenfunktion gewertet werden.

Nach dem 10. Tag wurde in der Regel auf Grund der subjektiven und objektiven Besserung des Krankheitsbildes die Steroiddosis reduziert. In den meisten Fällen wurden jetzt nur noch 2,5 bis 5 mg Prednisolon in einer einmaligen morgendlichen Dosis verabreicht neben allerdings unveränderter Dosierung des Dosieraerosols Beclometasondipropionat.

Korrespondierend hierzu liegen als Ausdruck einer bereits wieder eingetretenen Restitution des Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrindensystems und insbesondere der Nebennierenrindenfunktion die basalen Plasmacortisolspiegel am 17. Tag wieder höher als am 10. Tag.

V. Z U S A M M E N F A S S U N G

Corticoide stellen in der Therapie der obstruktiven Atemwegserkrankung einen wesentlichen Faktor dar. Ihre Wirksamkeit wird als entzündungshemmende, antiallergische, möglicherweise auch direkt histaminantagonistische Wirkung verstanden.

Es ist darüberhinaus ungeklärt, ob ein relativer Glucocorticoidmangel bzw. eine ungenügende Antwort der Nebennierenrinde auf Belastungen, wie sie bei der obstruktiven Atemwegserkrankung auftreten können, vorliegt.

Für letztere Hypothese könnten die Untersuchungsergebnisse bei 2 Patienten aus einem Kollektiv von insgesamt 14 Patienten sprechen. Bei diesen fanden sich maximal erhöhte basale Plasmacortisolspiegel zu Beginn des stationären Aufenthaltes. Die Nebennierenrinde sprach auf injiziertes ACTH in Form einer Cortisolausschüttung nicht mehr an.

Es ist jedoch eher denkbar, daß nicht ein relativer Glucocorticoidmangel den Asthmaanfall auslöste, sondern umgekehrt die erhebliche Streßbelastung durch eine maximale Cortisolausschüttung beantwortet wurde. Nachdem es unter Steroidtherapie zu einer Minderung der Belastung durch die Erkrankung gekommen ist, wird ein Abfall der basalen Plasmacortisolspiegel und eine positive Reaktion der Nebennierenrinde auf ACTH gefunden.

Bei 2 Patienten fanden wir vor Steroidtherapie extrem niedrige basale Plasmacortisolspiegel. Dies könnte auf eine ungenügende Stimulation übergeordneter Zentren bei intakter Nebennierenrindenfunktion zurückzuführen sein. Unter Steroidtherapie konnten hier zum einen die basalen Plasmacortisolspiegel in normale Bereiche angehoben werden, darüberhinaus war auch unter Therapie die Nebennierenrinde durch ACTH ausreichend stimulierbar.

Die basalen Plasmacortisolspiegel der dritten, die meisten Patienten umfassenden Gruppe lagen im Normbereich und wiesen im Mittel gegenüber einem Normalkollektiv keine wesentlichen Unterschiede auf. Die Nebennierenrinde war durch ACTH im Mittel bei einer allerdings größeren Schwankungsbreite stärker stimulierbar als im Normalkollektiv. Unter der Steroidtherapie sanken die basalen Plasmacortisolspiegel ab. In dem Maße, wie die Dosierung der Steroidtherapie reduziert wurde, kam es jedoch innerhalb einer Woche wieder zu einem Anstieg.

Es konnte gezeigt werden, daß schon innerhalb von neun Tagen die Nebennierenrindenfunktion durch aus therapeutischen Gründen verabreichte Corticoidgaben verglichen mit einem nicht behandelten Normalkollektiv beeinflußt wurde.

VI. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. BETHGE, H.
Die steroidinduzierte Nebennierenrindenunterfunktion.
Klin. Wschr. 48, 327-332 (1970).
2. BERTRAND, J. et al.
C.R. Soc. Biol. (Paris) 152 (1950), 1134
zitiert nach Kaiser, H.: Cortisonderivate in
Klinik und Praxis
4. Auflage, Stuttgart, Georg-Thieme Verlag, 1965.
3. BIERIG, J.R., SCHÖNBERG, D., ECKLER, E.
Untersuchung zur Dynamik des Hypophysennebennierenrindensystems.
Dtsch. med. Wschr. 87, 8-13, 84-90 (1962).
4. BOYAR, R.M., WITKIN, M., CARRUTH, A., RAMSAY, J.
Circadian cortisol secretory rhythms in
cushing's disease.
J. Clin. Endocr. Metab. 48, 760-765 (1979).
5. BUTLER, W.T., ROSSEN, R.T.
Effects of corticosteroids on immunity in man.
Decreased serum IgG concentration caused by
3 or 5 days of high doses of methylprednisolone.
J. Clin. Invest. 52, 2629-2640 (1973).
6. CERESA, F., ANGELI, A., BOCCUZZI, G., MOLINO, G.
Once-a-day neurally stimulated and basal ACTH-secretion-phases in man and their response to corticoid inhibition.
J. Clin. Endocr. Metab. 29, 1074-1082 (1969).
7. CHRIST, R.
Zur Problematik der Corticoidtherapie bei obstruktiven Lungenkrankheiten.
Z. Erkrank. Atm.-Org. 152, 263-270 (1979).

8. COHEN, K.L.
Progress in endocrinology and metabolism.
Metabolic endocrine and drug - induced interference with pituitary function tests: a review.
Metabolism 26, 1165-1177 (1977).
9. COPE, C.L.
Adrenal steroids and disease.
London, Pitman medical, 1965 .
10. DLHUY, R.G., HIMATHONGKAM, T., GREENFIELD, M.
Rapid-ACTH-test with plasma aldosteron levels.
Ann. Intern. Med. 80, 693-696 (1974).
11. DOWNIE, W.W., DIXON, J.F., LOWE, J.R., RHIND, V.M.,
LEATHAM, P.A., PICKUP, M.E.
Adrenocortical suppression by synthetic corticosteroid drug: a comparative study of prednisolone and dexamethasone.
Br. J. Clin. Pharmacol. 6, 397-399 (1978).
12. ELLUL-MICALLEF, R., FENECH, F.F., PARROTT, D.
Comparison of cloprednol and prednisolone in chronic asthmatic patients.
Br. J. Clin. Pharmacol. 6, 91-93 (1978).
13. FAUCI, A.S.
Immunosuppressive and antiinflammatory effects of glucocorticoids.
in: Monographs on endocrinology. Glucocorticoid hormone action.
J.D. Baxter and G.G. Rousseau (ed)
Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag, 1979, pp 449-465.
14. FERLINZ, R.
Lungen- und Bronchialheilkunde.
2. Auflage, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1974.

15. GEYER, G.
Krankheiten der Nebennierenrinde im Zusammenhang mit Glucocorticosteroiden und Androgenen.
in: Innere Medizin in Praxis und Klinik, Band I.
H. Hornbostel, W. Kaufmann, W. Siegenthaller (Hrsg.)
2. Auflage, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1977,
pp 4.81-4.105.
16. GRABNER, A.L., NEY, R.L., NICHOLSON, W.E.,
ISLAND, D.P., LIDDLE, G.W.
Natural history of pituitary adrenal recovery
following long term suppression with cortico-
steroids.
J. Clin. Endocr. Metab. 25, 12-16 (1965).
17. GRANNER, D.K.
The role of glucocorticoid hormones as biological
amplifiers.
in: Monographs on endocrinology. Glucocorticoid
hormone action.
J.D. Baxter and G. G. ROUSSEAU (ed.)
Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag,
1979, pp 593-611.
18. HARDINGS, S.M., FREEDMANN, S.
A comparison of oral and inhaled steroids in
patients with chronic airways obstructions:
features determining response.
Thorax, 23, 214-218 (1978).
19. HOCHHEUSER, W., GERB, A., MÜLLER - BARDORFF, M.,
THIELE, H.
Klinisch-experimentelle Untersuchungen zur
Hemmwirkung verschiedener Corticoide.
Dtsch. med. Wschr. 94, 2488-2493 (1969).
20. HOFFMANN, H., KLINGELHÖFER, D., MAYER, G.,
SEELIGMÜLLER, K.
Plasmacortisolspiegel bei Asthma bronchiale und
chronisch-spastischer Emphysebronchitis.
Dtsch. med. Wschr. 96, 238-245 (1971).

21. HOLLER, G.
Betrachtungen zum Wesen und zur Behandlung
des allergischen Asthma bronchiale.
Allergie u. Asthma, 166 (1961).
22. JORES, A., NOWAKOWSKI, H.
Praktische Endokrinologie und Hormontherapie
nichtendokriner Erkrankungen.
Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1964.
23. JUBIZ, W., MEIKLE, A.W.
Alteration of glucocorticoid actions by other
drugs and disease states.
Drug 18, 113-121 (1979).
24. KAISER, H.
Cortisonderivate in Klinik und Praxis.
7. Auflage, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1977.
25. KLEY, H.K.
Pharmakotherapie mit Nebennierenrindenhormonen.
Mod. Arzneimittel-Ther., Band 1, Nr. 1,
20-34 (1976).
26. KOLANOWSKI, J., PIZARRO, M.A., CRABBE, J.
Potentiation of adrenocortical response upon
intermittent stimulation with corticotropin
in normal subjects.
J. Clin. Endocr. Metab. 41, 453-465 (1975).
27. KRATZSCH, G., RAPITS, S., DZILLAK, H.J.,
FEHM, H.L., PFEIFFER, E.F.
Einfluß von corticosteroidhaltigen antirheuma-
tischen Kombinationspräparaten auf die endogene
ACTH- und Cortisol-Produktion.
Fortschr. Med. 97, 1509-1513 (1979)
28. KRIEGER, D.T.
Rhythms of ACTH and corticosteroid secretion
in health and disease and their experimental
modification.
J. Steroid Biochem. Vol. 6, 785-791 (1975)

29. KUSCHINSKY, G., LÜLLMANN, H.
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und
Toxikologie.
7. Auflage, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1976.
30. LABHARDT, A.
Klinik der inneren Sekretion.
3.Auflage, Berlin, Heidelberg, New York,
Springer Verlag, 1978.
31. MALVEAUX, P.
2. Meeting Europ. Ped. Endoc. 1963; zitiert
nach Kaiser, H.: Cortisonderivate in Klinik
und Praxis.
4. Auflage, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1965.
32. MATTHYS, H., KELLER, R., HERZOG, H.
Phlethysmographic assessment of frapped air
in man.
Respiration 27, 447-461 (1970).
33. MISKOVITS, G., RADO, J.P., THOTH, H., ZOLNAY, E.
Efficacy, safety and hypothalamic - pituitary -
adrenal axis function in patients with asthma
treated with cloprednol.
Respiration 38, 345-352 (1979).
34. MÖLLMANN, H., BRAUWERS, H., WAGNER, H.,
BIGALKE, C., ROHDEWALD, P., STRAUB, H.
Vergleichende Untersuchung über den Einfluß ver-
schiedener triamcinolonhaltiger Kristallsuspen-
sionen auf den endogenen Plasmaspiegel.
Therapiewoche 30, 1068-1083 (1980).
35. MÖLLMANN, H.W., BRAUWERS, H., WAGNER, H.,
BIGALKE, C.
Sind äquivalente Mengen unterschiedlicher Dexa-
methasonkristallsuspensionen pharmacodynamisch
wirkungsgleich?
Therapiewoche 29, 5685-5691 (1979).

36. MONGAR, J.L., FOREMAN, J.C:
Control of histamine secretion.
in: The mast cell.
Its role in health and disease.
Pepys, J., Edwards, A.M. (ed.)
Proceeding of an international Symposium,
Davos - Switzerland, London, Pitman medical,
1979, pp 30-37.
37. MORIMOTO, Y., YAGURA, T., YAMAMURA, Y.
The effect of prolonged administration of
beclomethasone dipropionate inhaler
on adrenocortical functions on bronchial asthma.
J. Med. 8, 1-26 (1977).
38. NEUMANN, F., SCHENCK, B.
Pharmakotherapie mit Hormonen.
in: Allgemeine und spezielle Pharmakologie
und Toxikologie.
Forth, W., Hentschel, D., Rummel, W. (Hrsg.)
3. Auflage, Mannheim, Wissenschaftsverlag, 1980,
pp 310-359.
39. NELSON, D.H.
Regulation of glucocorticoid release.
Am. J. Med. 53, 590-594 (1972).
40. NICOLS, T., NUGENT, C.A., TYLER, F.H.
Diurnal variation in suppression of
adrenal function by glucocorticoids.
J. Clin. Endocr. Metab. 25, 345-349 (1965).
41. NISHIDA, S., MATSUMURA, S., HORINO, M.,
OYAMA, H., TENKU, A:
The variations of plasma corticosterone/
cortisol ratios following ACTH stimulation
or dexamethasone administration in normal
men.
J. Clin. Endocr. Metab. 45, 585-588 (1977).

42. NOLTE, D.
Die obstruktive Ventilationsstörung.
Klin. Wschr. 50, 349-359 (1972).
43. OTTO, H., MINNEKER, C., SPAETHE, R.
Synacthen - Kurztest zur Beurteilung der
Nebennierenrindenfunktion.
Dtsch. med. Wschr. 91, 934-939 (1966).
44. PAUWELS, R., VAN DER STRAETEN, M.
Drugs that modify mast cell function: their
mode of action.
in: The mast cell.
Its role in health and disease.
Pepys, J., Edwards, A.M. (ed.).
Proceeding of an international Symposium,
Davos - Switzerland, London, Pitman medical,
1979, pp 61-68.
45. PRATT, H.J., KOMANICKY, P., WILSON, TH.E.,
DALE, S., MELBY, J.C.
Steroidogenic responses to varying parenteral
routes of administered α 1-18 ACTH.
Metabolism 25, 221-226 (1976).
46. RASMUSSEN, H.
Cell communication, calcium ion, and cyclic
adenosine monophosphate.
Science 170, 404-412 (1970).
47. RENOLD, A.E., JENKINS, D., FORSHAM, P.H.,
THRON, G.H.
The use of intravenous ACTH.
A study in quantitative adrenocortical
stimulation.
J. Clin. Endocr. Metab. 12, 763 (1953).

48. RETIENNE, K., SCHUMANN, G., TRIPP, R.,
PFEIFFER, E.F.
Über das Verhältnis von ACTH und Cortisol
im Blut von Normalen und Kranken mit primärer
und sekundärer Störung der Nebennierenrinden-
funktion.
Klin. Wschr. 44, 716-721 (1966)
49. SCHAUMANN, K.O.
Screening-Tests zur Prüfung der Hypothalamus-
Hypophysen-Nebennierenrindenfunktion.
Ärztl. Labor 18, 361-368 (1972).
50. SCHAYER, R.W.
Synthesis of histamine, microcirculatory
regulation and the mechanism of hormones.
Prog. Allergy 7, 187-212 (1963).
51. SCHUMACHER, R.P., FOX, A.
Synchrone Beeinflussung von Lungenfunktion
und zyklischem AMP durch Prednisolon,
Theophyllin und Schlafentzug bei Kindern
mit Asthma bronchiale.
Atemwegs-Lungenkrankh. 51, 230-232 (1979).
52. SPAETHE, R., MINNEKER, C., OTTO, H.
Beurteilung der Nebennierenrindenfunktion
unter Glucocorticoidbehandlung mit Hilfe des
Synacthen-Kurztestes.
Dtsch. med. Wschr. 91, 1483-1490 (1966).
53. SPIEGEL, R.J., OLIFF, A.I., BRUTON, J.,
VIGERSKY, R.A., ECHELBERGER, C.K., POPLACK, D.G.
Adrenal suppression after short-term
corticosteroid therapy.
Lancet 1, 630-633 (1979).
54. TAUSK, M.
Pharmakologie der Hormone.
Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1970.

55. ULMER, W.T., PODLESCH, I., HEEDE, C.
Objektivierung von Therapieerfolgen
bei chronisch obstruktivem Emphysem.
Ges. inn. Med. 72, 963-969 (1966).
56. ULMER, W.T., REIF, E.
Die obstruktiven Erkrankungen der Atemwege.
Dtsch. med. Wschr. 90, 1803-1809 (1965).
57. ULMER, W.T.
Was ist gesichert in der Therapie der
obstruktiven Atemwegserkrankung.
Internist 13, 507-513 (1972).
58. ULMER, W.T.
Pathophysiologische Grundlagen obstruktiver
Atemwegserkrankungen.
Dtsch. med. Wschr. 100, 1575-1580 (1975).
59. ULMER, W.T.
Die Atemwegsobstruktion. Grundlagen und Therapie.
Internist 21, 57-64 (1980).
60. VALE, W., RIVIER, C.
Substances modulating the secretion of ACTH
by cultured anterior pituitary cells.
Fed. Proc. 36, 2094-2099 (1977).
61. WALSER, A.
Schweiz. med. Wschr. 89, (1959)
zitiert nach Kaiser, H.:
Cortisonderivate in Klinik und Praxis
4. Auflage, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1965.
62. WELLER, O.
Alterungsvorgänge an der Nebenniere,
der Schilddrüse und der männlichen Keimdrüse.
Med. Welt, 12, 689 (1961).

63. WEST, C.D., BROWN, H., SIMON, E.L.,
CORTER, D.B., KUMAGAI, L.F., ENGLERT, W.
Adrenocortical function and cortisol
metabolism in old age.
J. Clin. Endocr. Metab. 21, 1197 (1961).
64. WINKELMANN, H.
Moderne endokrinologische Diagnostik in
ihrer Bedeutung für die Praxis.
Therapiewoche 26, 1539 (1976).
65. WYMAN, L.C., FULTON, G.P., SHULMAN, M.H.,
SMITH, L.L.
Vasoconstriction in the cheek pouch of the
hamsters following treatment with cortisone.
Am. J. Physiol. 176, 335-340 (1954).
66. ZIEGLER, R.
Endokrinologie.
Stuttgart, New York, Gustav Fischer Verlag, 1976.
67. ZURBRÜGG, R.P., ZIMMERMANN, E., OETLIKER, O.H.
Adrenocortical function following long-term
corticosteroid treatment.
Helv. paediat. Acta 29, 221-235 (1979).

L e b e n s l a u f :

Am 12. August 1951 wurde ich als zweites Kind des KFZ-Meisters Wilhelm Schmitz und seiner Ehefrau, der Krankenschwester Elisabeth Schmitz, geb. Kipp in Gelsenkirchen geboren.

Nach 4-jährigem Besuch der katholischen Volksschule in Gelsenkirchen von 1958-1962 bestand ich nach weiterer 8-jähriger Schulzeit am Ricarda-Huch-Gymnasium in Gelsenkirchen im Juli 1970 das Abitur.

Zum Wintersemester 1970/71 nahm ich das Medizinstudium an der Ruhr-Universität Bochum auf. Nach dem Physikum im Frühjahr 1972 wechselte ich zur Gesamthochschule Essen, wo ich im Juni 1976 das medizinische Staatsexamen ablegte.

Die Medizinalassistentenzeit absolvierte ich vom 1. Oktober 1976 bis 31. März 1977 in der Chirurgischen Klinik des Marien-Hospital Herne, vom 1. April bis 31. September 1977 in der Internen Abteilung des Martin-Luther-Krankenhauses Bochum-Wattenscheid.

Nach einem nur kurzfristigen Einblick in die Kinderpsychiatrie am Landeskrankenhaus Marl-Sinsen begann ich am 1. Januar 1978 mit der internen Weiterbildungszeit in der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums der Berufsgenossenschaftlichen Krankenanstalten Bergmannsheil Bochum. Seit dem 1. Februar 1983 bin ich am Knappschafts-Krankenhaus Langendreer, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum beschäftigt.

Am 17. Januar 1975 heiratete ich Johannes Stemmler, der zur Zeit Referendar am Landgericht Bochum ist.

Herrn Professor Dr. W. T. Ulmer danke ich für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit und die Übernahme des Referates.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Professor Dr. H. Wagner für die Hilfe bei der Durchführung der radioimmunologischen Bestimmungen.

Frau E. Szarafinski und Frau K. Schicker danke ich für die schriftliche Ausführung der Arbeit.

